Aus dem Institut für Pharmakologie
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Greeff)

Einfluß der Antiarrhythmika Propafenon, Mexiletin und Lidocain auf wechselstrominduzierte Arrhythmien und Aktionspotentiale isolierter Herzpräparate des Meerschweinchens

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Winfried Dördelmann
aus Recklinghausen

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536528_0076

Aus dem Institut für Pharmakologie
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Greeff)

Einfluß der Antiarrhythmika Propafenon, Mexiletin und Lidocain auf wechselstrominduzierte Arrhythmien und Aktionspotentiale isolierter Herzpräparate des Meerschweinchens

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Winfried Dördelmann
aus Recklinghausen
1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:
Prof. Dr. med. dent. M. Straßburg

Referent

gez.:
Priv.-Doz. Dr. med.
Dr. rer. nat. U. Borchard

Korreferent

gez.:
Prof. Dr. med. L. Seipel

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung

2. Methoden und Materialien

3. Ergebnisse

3.1 Einfluß auf die elektrische Reizschwelle
3.2 Einfluß auf die funktionelle Refraktärzeit
3.3 Einfluß auf die isometrische Kontraktionskraft
3.4 Einfluß auf die Spontanfrequenz des spontanschlagenden rechten Meerschweinchenvorhofs
3.5 Einfluß auf die elektrische Arrhythmie- und Asystolieschwelle
3.6 Reversibilität der Pharmakonwirkung
3.7 Einfluß auf die Aktionspotentialdauer und die Aufstrichgeschwindigkeit des isolierten Meerschweinchenpapillarmuskels

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Die in Tierversuchen mit Modellarrhythmien gewonnenen Ergebnisse bilden die experimentelle Grundlage für die Entwicklung neuer Pharmaka zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen beim Menschen. Obwohl die der menschlichen Herzarrhythmie zugrundeliegenden pathophysiologischen Veränderungen meistens nicht den tierexperimentellen Arrhythmien entsprechen, haben sich in den letzten Jahren einige Versuchsanordnungen für die tierexperimentelle Prüfung von Antiarrhythmika bewährt, die in ihrer Gesamtheit eine pharmakologische Charakterisierung des Wirkungsspektrums erlauben. Aufgrund bisher vorliegender Ergebnisse läßt sich die tierexperimentell ermittelte antiarrhythmische Wirkung von Substanzen mit einigen Einschränkungen auf den Menschen übertragen. So konnte für mehrere Antiarrhythmika gezeigt werden, daß sie in der Modellarrhythmie beim Tier und bei der Herzarrhythmie des Menschen eine gleichartige Wirkung entfalten. (Greeff 1969; Szekeres 1969).

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirksamkeit der neuen Antiarrhythmika Mexiletin und Propafenon im Vergleich zu Lidocain an einem elektrischen Arrhythmiemodell (Borchard 1978) untersucht und mit Hilfe elektrophysiologischer Meßdaten eine pharmakologische Charakterisierung der Substanzen vorgenommen.

.....

2. Methoden und Materialien

Die Untersuchungen wurden an isolierten rechten und linken Vorhöfen sowie Papillarmuskeln aus dem rechten Ventrikel von männlichen Meerschweinchen (300 - 500 g Körpergewicht) ausgeführt. Die Gewichte der Vorhöfe betrugen ca. 40 mg, die der Papillarmuskel ca. 10 mg. Den durch Nackenschlag getöteten und entbluteten Tieren wurden die Herzen entnommen und in eine vorgewärmte mit Carbogen durchperlte modifizierte Krebs-Henseleit-Lösung überführt. Die Vorhöfe bzw. Papillarmuskeln wurden präpariert und auf zwei Platindrahtelektroden fixiert. Zu beiden Seiten des Präparates waren seitlich Ag/AgCl-Elektroden angeordnet. Der Elektrodenhalter wurde in einem auf 31° C temperierten Badgefäß (20 ml) befestigt, das eine modifizierte Krebs-Henseleit-Lösung der folgenden Zusammensetzung (mMol/l) enthielt:
118,1 NaCl; 4,7 KCl; 1,6 $MgSO_4$; 24,9$NaHCO_3$;
11,1 Glucose; 2,5 $CaCl_2$; 1,2 NaH_2PO_4.
Die Lösung wurde mit Carbogen (95 % O_2; 5 % CO_2) durchperlt. Der pH-Wert der Lösung betrug 7,55.
Die Herzpräparate wurden mittels eines Seidenfadens an einem Druckaufnehmer (Statham UC II) befestigt. Die Vordehnung der Vorhöfe betrug 10 mN, die der Papillarmuskeln 5 mN.
Die Kraft der isometrischen Kontraktionen wurde nach Verstärkung (DCB 48, Ifd) auf einem Schreiber (Hellige bzw. Gould) registriert.
Mit Ausnahme der spontan schlagenden rechten Vorhöfe wurden die Präparate mit Rechteckimpulsen stimuliert, die bei Verwendung des noch zu beschreibenden elektrischen Arrhythmiemodells eine Dauer von 1 ms und eine Frequenz von 2 Hz hatten.

.....

Die Reizspannung wurde auf den ca. 2fachen Wert der Reizschwelle eingestellt, um auch bei Anstieg der Reizschwelle unter Einwirkung von Antiarrhytmika die Stimulation der Präparate zu gewährleisten.
Zur Reizschwellenbestimmung wurde am Reizimpulsgenerator die Spannung so weit zurückgeregelt, bis die Kontraktionen ausblieben. Die zugehörige Spannung wurde auf einem Oszillographen (Philips) abgelesen.
Zur Bestimmung der Arrhythmie- und Asystolieschwellenstromstärke wurden die Ag/AgCl Flächenelektroden an eine 50 Hz Wechselspannungsquelle mit regelbarer Stromstärke angeschlossen (siehe Abb. 1).

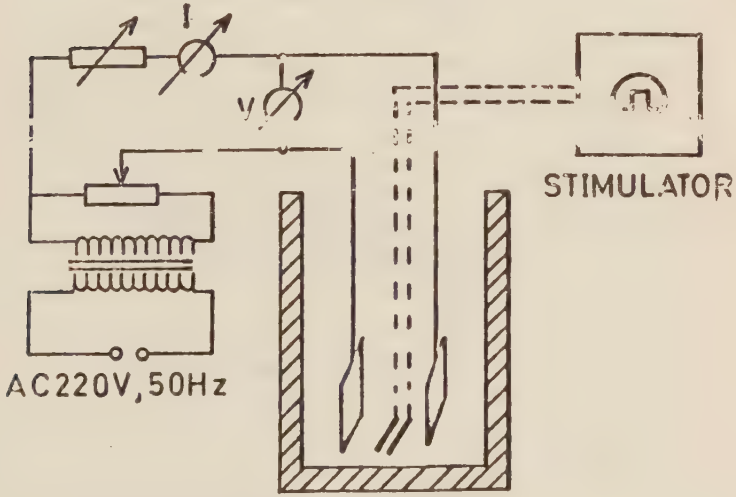


Abb. 1: Schematische Darstellung der Apparatur zur Messung der wechselstrominduzierten Arrhythmien an isolierten Herzpräparaten des Meerschweinchens.

I = Amperemeter; V = Voltmeter

.....

Als Arrhythmie- bzw. Asystolieschwellenstromstärke wurde derjenige minimale Reizstrom definiert, der die bestehende Schlagfolge der spontan schlagenden rechten Vorhöfe bzw. der über die Drahtelektroden stimulierten linken Vorhöfe und Papillarmuskeln änderte bzw. die Kontraktionen der Präparate auslöschte (siehe Abb. 2).

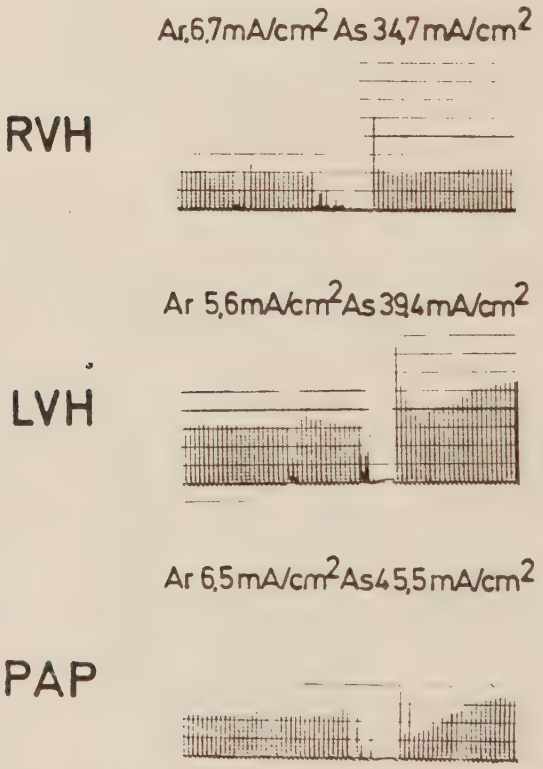


Abb. 2: Originalregistrierungen der Bestimmung der Arrhythmie- (Ar), Asystolieschwelle (As) am rechten Vorhof (RVH), linken Vorhof (LVH) und am Papillarmuskel (PAP).

.....

Die aus den Originalregistrierungen am Vorhof und Papillarmuskel ersichtliche Zunahme der Kontraktionskraft läßt sich auf eine wechselstrominduzierte Freisetzung von Noradrenalin zurückführen. Borchard et al. (11) konnten nachweisen, daß sich die Arrhythmie-und Asystolieschwelle nach Vorbehandlung mit Atropin und Pindolol nicht signifikant änderte. Dies spricht dafür, daß bei dieser Versuchsanordnung die Stimulation sympathischer oder parasympathischer Nerven keinen Einfluß auf die Arrhytmie- und Asystolieschwelle hat.

Die funktionelle Refraktärzeit wurde nach der von Govier (23) beschriebenen Methode, der gepaarten Stimulation mit gleichartigen in ihrem Zeitabstand zueinander variierenden Reizen bestimmt. Danach ist die funktionelle Refraktärzeit als der kürzeste Reizabstand zweier aufeinanderfolgender Reize definiert, bei dem eine gleichmäßige Potenzierung der Kontraktionskraft auftritt.
Zur Bestimmung der funktionellen Refraktärzeit wurden die Präparate über die Flächenelektroden mit einer Reizfrequenz von 1 Hz, einer Reizbreite von 3 ms und dem ca. 2fachen der Schwellenreizstärke stimuliert.
In einer weiteren Versuchsreihe wurde unter gleichen Reizbedingungen und Verwendung von Drahtelektroden die Kontraktionskraft bestimmt.

Zur Beurteilung der Reversibilität der Pharmakonwirkungen wurden ergänzend jeweils je zwei Versuche durchgeführt, in denen nach 30minütiger Einwirkdauer einer Substanz eine zweistündige Superfusion mit substanzfreier Badflüssigkeit vorgenommen wurde. Der Flüssigkeitsaustausch wurde mit einer Perfusionspumpe so eingestellt, daß dies etwa einem 20fachen Badwechsel pro Stunde entsprach. Die Daten wurden kontinuierlich halbstündig ermittelt.

.....

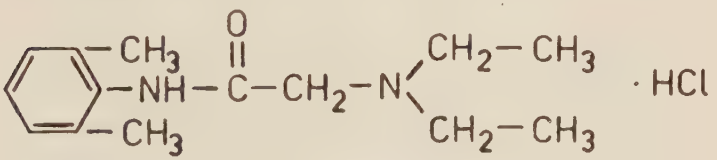
In weiteren Untersuchungen wurden Aktionspotentiale von Meerschweinchenpapillarmuskeln (Durchmesser< 1 mm) mittels intrazellulärer Glaselektroden registriert. Dazu wurden die Präparate horizontal in einer mit Krebs-Henseleit-Lösung perfundierten Plexiglaskammer befestigt. Der Papillarmuskel wurde zusammen mit einem Sockel aus Ventrikelmuskulatur durch einen kleinen Ring geführt. Dieser Ring wurde mit einem Kraftaufnehmer (Statham UC II) fest verbunden. Das andere Ende des Papillarmuskels wurde mit den Sehnenfasern an einem starren Haken befestigt. Es wurde die isometrische Kontraktionskraft bei einer Vordehnung von 5 mN gemessen. Die Zusammensetzung der Badflüssigkeit und die Reizbedingungen wurden bereits oben beschrieben. Die Badtemperatur betrug 31° C und wurde mittels Thermoelement und Meßgerät (Yellow Springs Instrument Co.) kontinuierlich kontrolliert. Die Glaskapillaren wurden mit 3Mol/l KCl gefüllt (Widerstand 10 - 30 mΩ).

Die intrazellulären Potentiale wurden nach Vorverstärkung (Model 730, WP-Instruments) auf einem Speicheroszillographen (Tektronix 5113) registriert und fotografiert (Polaroid Camera Tektronix C-B 5). Weiterhin wurde das Membranpotential (V) elektronisch differenziert (Amplifier AC-1, lfd. Mescher). V, dV/dt max. und isometrische Kontraktionskraft wurden mittels eines digitalen Speicheroszillographen (OS 4000, Gould Advance) gespeichert und mit einem Schreiber (Watanabe Linearcorder Hugo Sachs Elektronik) aufgezeichnet. Aus diesen Aufzeichnungen wurden die Aktionspotentialdauer bei 50%iger und 90%iger Repolarisation ausgewertet.

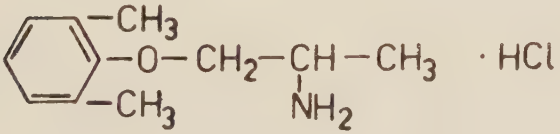
.....

Die Untersuchungen wurden mit den Hydrochloriden der folgenden Substanzen durchgeführt:
Lidocain (Astra),
Mexiletin (Boehringer Ingelheim),
Propafenon (Knoll).

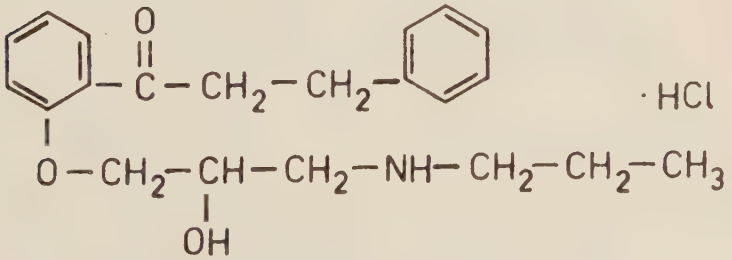
Nachfolgend sind die Strukturformeln der Substanzen wiedergegeben:



2-Diäthylamino-2,6-acetoxylidid-Hydrochlorid
(Lidocain)



1-Methyl-2-(2,6-xylyloxy)-äthylamin-Hydrochlorid
(Mexiletin)



2'-(2-Hydroxy-3-propylamino-propoxy)-3-phenylpropiophenon-Hydrochlorid
(Propafenon)

.....

Aus wässrigen 10 mmolaren bzw. 1 mmolaren Stammlösungen wurden folgende Badkonzentrationen durch kumulative Zugabe eingestellt:
Angaben in µMol/l:

Lidocain	1,0; 3,0; 6,0; 10; 30; 60;
Mexiletin	1,0; 3,0; 6,0; 10; 30; 60;
Propafenon	0,3; 1,0; 3,0; 10; 30; 60;

Vor Beginn der Messungen wurden stationäre Bedingungen abgewartet, die sich nach ca. 45 Min. einstellten. Anschließend erfolgte in 30minütigen Abständen die kumulative Pharmakonzugabe.
Für die Bestimmung der isometrischen Kontraktionskraft betrugen die Zeitabstände für Lidocain 15 Min., für Mexiletin und Propafenon 20 Min., da in dieser Zeit der maximale Effekt eingetreten war.

Die Effekte sind in Prozent des Kontrollwertes angegeben. Von jeder Versuchsserie wurde der arithmetische Mittelwert ($\bar{x}$) sowie die Standardabweichung des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) berechnet. Die statistische Bewertung erfolgte mit dem Student T-Test für verbundene Stichproben.
Als Signifikanzbereiche wurden festgelegt:
+ $p \leq 0.05$; ++$p \leq 0.02$; +++$p \leq 0.01$; ++++$p \leq 0.005$;

.....

3. Ergebnisse

Untersucht wurde der Einfluß von Lidocain, Mexiletin und Propafenon auf die Reizschwelle, die Arrhythmie- und Asystolieschwelle, die isometrische Kontraktionskraft und die funktionelle Refraktärzeit am linken Vorhof (LVH) und Papillarmuskel (PAP), sowie auf die Frequenz und die Arrhythmie- und Asystolieschwelle am rechten Vorhof (RVH).

3.1 Einfluß auf die elektrische Reizschwelle

Von wesentlicher Bedeutung bei der Beurteilung der Wirksamkeit antiarrhythmischer Substanzen ist ihr Einfluß auf die elektrische Erregbarkeit, die sich durch Messung der Reizschwelle bestimmen läßt. Schon geringe Propafenonkonzentrationen (0,3 µMol/l) bewirken sowohl am Vorhof als auch an der Ventrikelmuskulatur eine Zunahme der Reizschwelle, die mit steigender Konzentration rasch ansteigt und bei 30 µMol/l zu einer Verdoppelung der Ausgangswerte führt (Abb.3). Lidocain und Mexiletin sind deutlich geringer wirksam als Propafenon. So führt Lidocain erst ab 10 µMol/l am Vorhof und am Papillarmuskel zur Erhöhung der Reizschwelle. Mexiletin bewirkt dagegen im gesamten Konzentrationsbereich nur geringfügige Reizschwellenerhöhungen.

.....

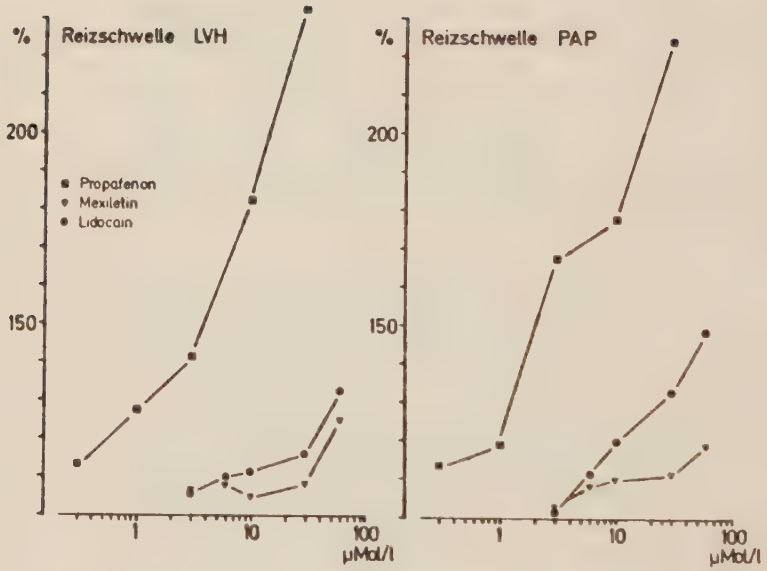


Abb. 3: Einfluß von Lidocain, Mexiletin und Propafenon auf die elektrische Reizschwelle isolierter linker Meerschweinchenvorhöfe bzw. Papillarmuskel (Prozent des Ausgangswertes). Die Ausgangswerte und die statistische Auswertung sind in Tab. 1 - 4 zusammengefaßt.

.....

3.2 Einfluß auf die funktionelle Refraktärzeit

Die funktionelle Refraktärzeit erweist sich an unbehandelten linken Vorhöfen über ca. zwei Stunden als nahezu konstant (Tab.: 1). Dagegen steigt die funktionelle Refraktärzeit am Papillarmuskel mit der Zeit leicht an (Tab.: 1).

Sowohl am linken Vorhof als auch am Papillarmuskel verlängert Propafenon die funktionelle Refraktärzeit bereits in niedrigen (0,3 µMol/l) Konzentrationen. Lidocain dagegen beeinflußt die Refraktärzeit erst in Konzentrationen ≥ 10 µMol/l. Mexiletin erhöht die funktionelle Refraktärzeit beider Präparate ab 6 µMol/l kontinuierlich (Abb. 4).

3.3 Einfluß auf die isometrische Kontraktionskraft

Die Auswirkungen der drei Pharmaka auf die Kontraktionskraft am Vorhof und Papillarmuskel zeigt Abb.5. Alle drei Substanzen wirken negativ inotrop in der Reihenfolge Propafenon > Mexiletin > Lidocain.

Wenn man die Verlängerung der funktionellen Refraktärzeit am linken Vorhof mit der negativen inotropen Wirkung vergleicht, kann man entsprechend der Empfehlung von Greeff (24) aus den Werten für eine 25%ige

.....

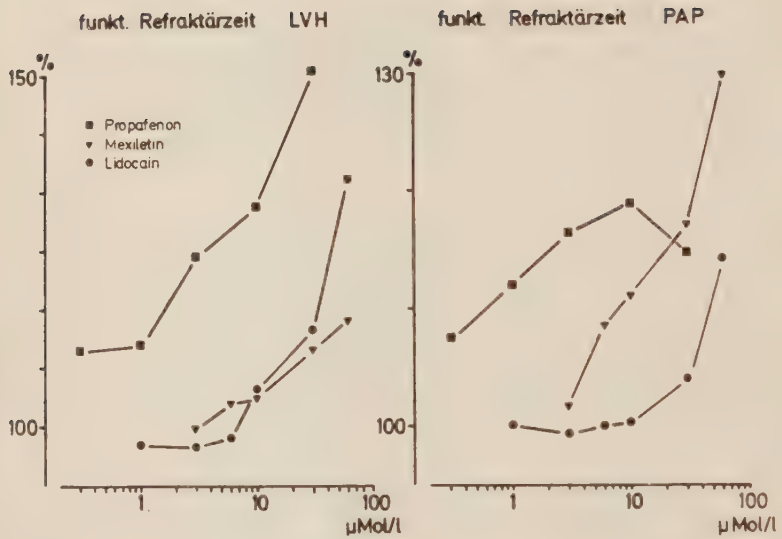


Abb. 4: Einfluß von Lidocain, Mexiletin und Propafenon auf die funktionelle Refraktärzeit isolierter linker Meerschweinchenvorhöfe bzw. Papillarmuskel (Prozent des Ausgangswertes). Die Ausgangswerte und die statistische Auswertung sind in Tab. 1 - 4 zusammengefaßt.

.....

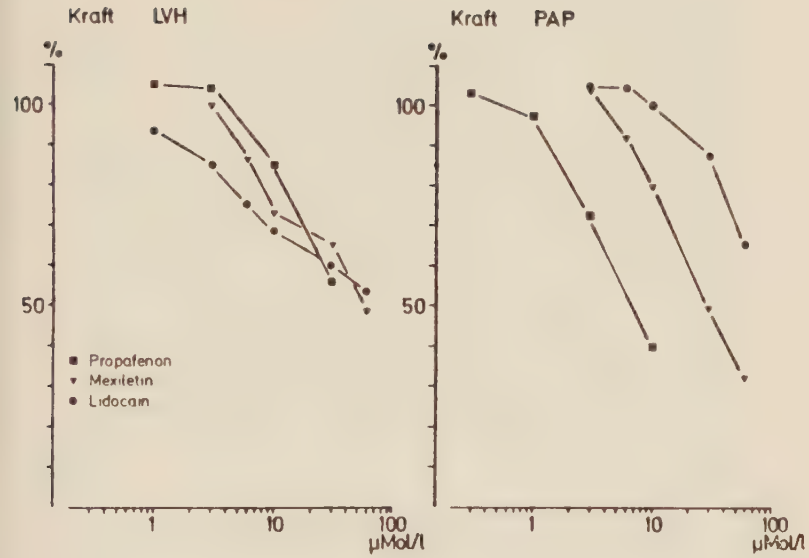


Abb. 5: Einfluß von Lidocain, Mexiletin und Propafenon auf die isometrische Kontraktionskraft elektrisch stimulierter linker Meerschweinchenvorhöfe bzw. Papillarmuskel (Prozent des Ausgangswertes). Die Ausgangswerte und die statistische Auswertung sind in Tab. 5 - 6 zusammengefaßt.

.....

Verlängerung der Refraktärzeit und eine 25%ige Abnahme der Kraft einen Quotienten errechnen.
Propafenon führt nach 2,2 µMol/l und Lidocain nach 38 µMol/l zu einer 25%igen Refraktärzeitverlängerung, während Mexiletin diesen Wert nicht erreicht. Eine 25%ige Hemmung der isometrischen Kontraktionskraft wurde durch 15,5 µMol/l Propafenon, 55 µMol/l Lidocain und 28 µMol/l Mexiletin erreicht. Dividiert man die Konzentrationswerte für die refraktarzeitverlängernde Wirkung durch die negativ inotrope Wirkung, so ergibt sich ein Quotient für Lidocain von 1,45 und für Propafenon von 7,04. Hapke (26) gibt für Propafenon einen Wert von 7,5 an. Dies unterstreicht die stärkere negativ inotrope Wirkung von Propafenon im Vergleich zu Lidocain.

3.4 Einfluß auf die Spontanfrequenz des spontanschlagenden rechten Vorhofs

Die Sinusknotenautomatie wird durch alle drei Substanzen gehemmt (Abb. 6). Die negativ chronotrope Wirkung tritt in der Reihenfolge Propafenon Mexiletin Lidocain auf. Lidocain führt nach 38 µMol/l, Mexiletin nach 9,8 µMol/l und Propafenon nach 4 µMol/l zu einer 25%igen Reduktion der Spontanfrequenz. Propafenon erweist sich in Konzentrationen von mehr als 6 µMol/l zunehmend als cardiotoxisch, da zunehmend Arrhythmien bzw. Asystolien zu beobachten sind.

.....

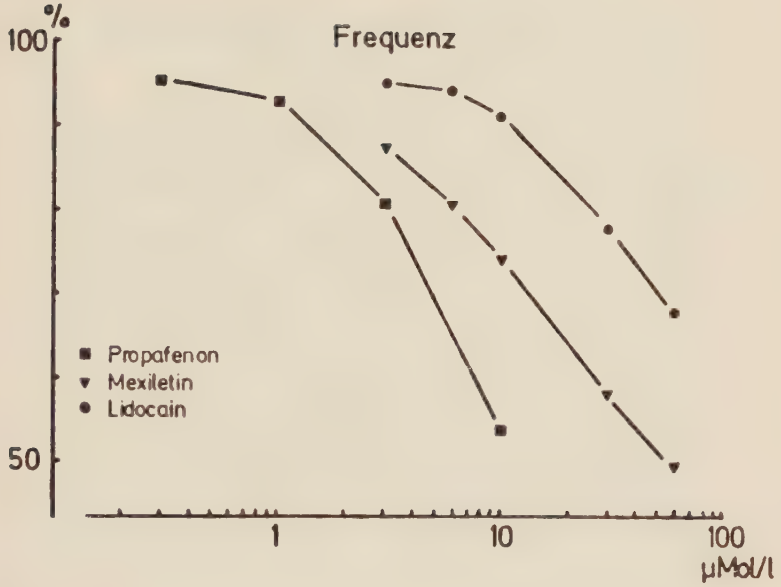


Abb. 6: Einfluß von Lidocain Mexiletin und Propafenon auf die Schlagfrequenz isolierter spontanschlagender rechter Vorhöfe vom Meerschweinchen (Prozent des Ausgangswertes). Die Ausgangswerte und die statistische Auswertung sind in Tab. 7 zusammengefaßt.

.....

3.5 Einfluß auf die elektrische Arrhythmie- und Asystolieschwelle

Die zeitliche Änderung der wechselstrominduzierten Arrhythmie- und Asystolieschwelle ohne Substanzeinwirkung ist in Tab. 8 zusammengefaßt.
An allen untersuchten Herzpräparaten erhöhen die drei untersuchten Antiarrhythmika die elektrische Arrhythmie- und Asystolieschwelle.
Am spontanschlagenden rechten Vorhof ist in niedrigen Konzentrationen (3 µMol/l) Propafenon stärker wirksam, während die Wirkung von Mexiletin und Lidocain erst ab 3 µMol/l beginnt. Dabei erweist sich Mexiletin dem Lidocain deutlich überlegen (Abb.7).
Im folgenden sind die Konzentrationen für eine 20%ige bzw. 50%ige Schwellenerhöhung am rechten Vorhof zusammengefaßt. Ein Querstrich bedeutet, daß eine 50%ige Änderung im untersuchten Konzentrationsbereich nicht erreicht wurde.

Arrhythmieschwelle:	Lidocain	25/- µMol/l
	Mexiletin	7,0/24 µMol/l
	Propafenon	4,3/- µMol/l

Asystolieschwelle:	Lidocain	23/- µMol/l
	Mexiletin	6,9/18 µMol/l
	Propafenon	2,8/- µMol/l

Propafenon, Mexiletin, Lidocain erhöhen am linken Vorhof die Arrhythmie- und Asystolieschwelle signifikant (Abb. 8).
Propafenon hebt bereits in einem niedrigeren Konzentrationsbereich (0,3 - 3 µMol/l) die Arrhythmie- und Asystolieschwelle an. Ab 3 µMol/l nimmt die Wirkung

.....

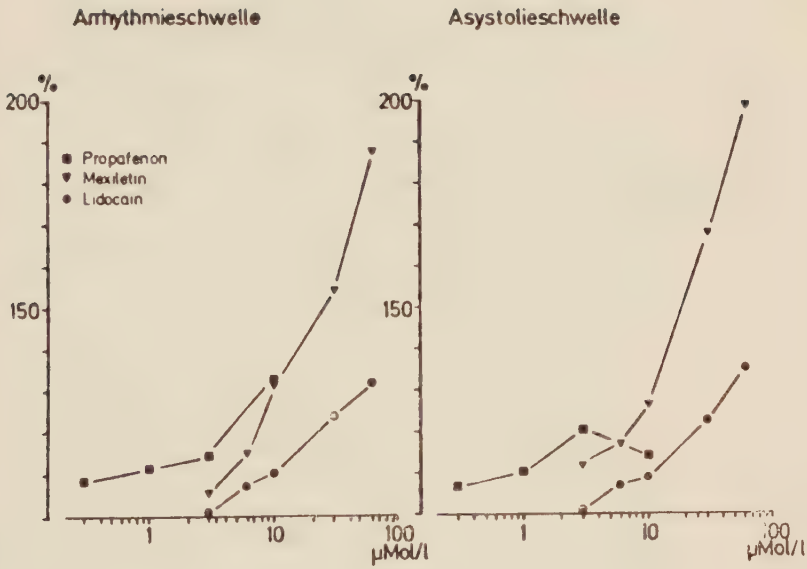


Abb. 7: Einfluß von Lidocain, Mexiletin und Propafenon auf die elektrische Arrhythmie- und Asystolieschwelle spontanschlagener rechter Meerschweinchenvorhöfe (Prozent des Ausgangswertes). Die Ausgangswerte und die statistische Auswertung sind in Tab. 8 - 11 zusammengefaßt.

....

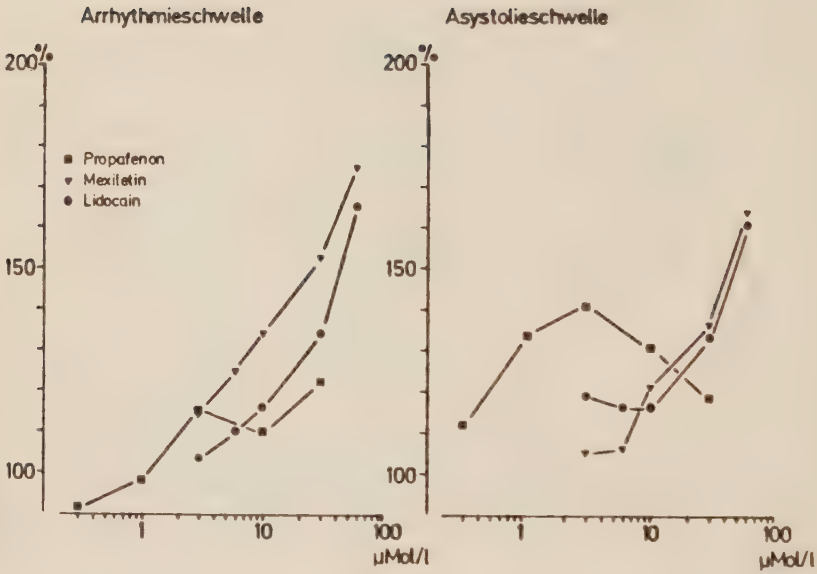


Abb. 8: Einfluß von Lidocain, Mexiletin und Propafenon auf die elektrische Arrhythmie- und Asystolieschwelle isolierter linker Vorhöfe vom Meerschweinchen (Prozent des Ausgangswertes). Die Ausgangswerte und die statistische Auswertung sind in Tab. 8 - 11 zusammengefaßt.

.....

wieder stark ab. Lidocain erhöht die Arrhythmieschwelle im gesamten Konzentrationsbereich (3 - 60 µMol/l) stärker als Mexiletin, während der Einfluß auf die Asystolieschwelle für beide Substanzen ab 10 µMol/l etwa gleich groß ist.

Zusammenfassend lassen sich folgende Konzentrationen für eine 20%ige bzw. 50%ige Schwellenerhöhung angeben.

Arrhythmieschwelle:	Lidocain	4,3/27 µMol/l
	Mexiletin	12/44 µMol/l
	Propafenon	24/- µMol/l
Asystolieschwelle:	Lidocain	0,5/48 µMol/l
	Mexiletin	9,6/44 µMol/l
	Propafenon	14/- µMol/l

Die stärkste antiarrhythmische Wirkung gegenüber wechselspannungsinduzierten Arrhythmien zeigen die drei Substanzen am Ventrikelmyokard. So erhöht Mexiletin die Asystolieschwelle bei der höchsten Dosierung (60 µMol/l) um mehr als das Dreifache. Ähnliches gilt für die Arrhythmieschwelle. Bei 60 µMol/l steigert Lidocain die Asystolieschwelle nur auf das Doppelte (Abb.9). Demgegenüber ist die Asystolieschwellenerhöhung am Papillarmuskel durch Propafenon mit maximal 35% bei 10 µMol/l schwächer, während die Arrhythmieschwelle stärker ansteigt und bei 10 µMol/l der Wirkung von Mexiletin vergleichbar ist.

.....

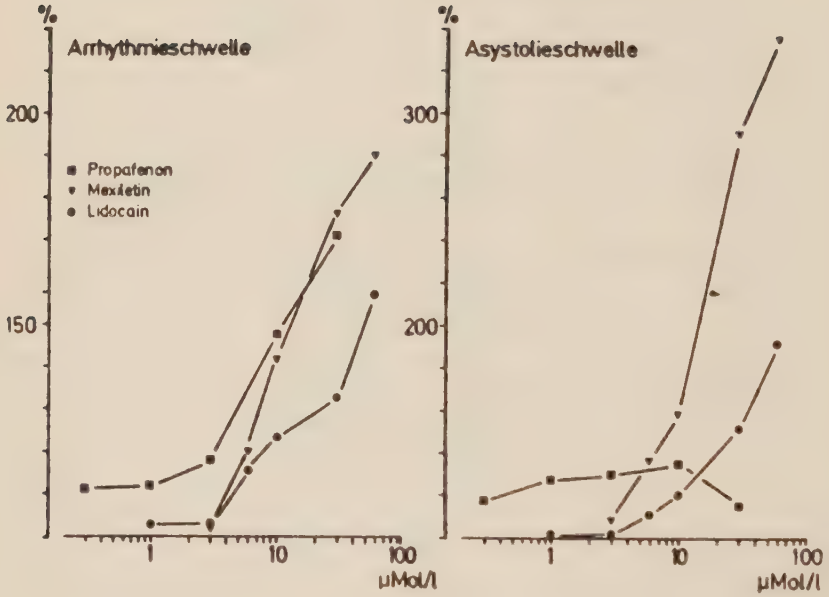


Abb. 9: Einfluß von Lidocain, Mexiletin und Propafenon auf die elektrische Arrhythmie- und Asystolieschwelle isolierter Papillarmuskel aus dem rechten Ventrikel von Meerschweinchenherzen (Prozent des Ausgangswertes). Die Ausgangswerte und die statistische Auswertung sind in Tab. 8 - 11 zusammengefaßt.

.....

Nachfolgend sind die Konzentrationen für eine 20%ige bzw. 50%ige Erhöhung der Arrhythmie- und Asystolieschwelle zusammengefaßt.

Arrhythmieschwelle:	Lidocain	8/47	µMol/l
	Mexiletin	6/13	µMol/l
	Propafenon	3,2/11	µMol/l
Asystolieschwelle:	Lidocain	10/28	µMol/l
	Mexiletin	4/8,1	µMol/l
	Propafenon	4/-	µMol/l

3.6 Reversibilität der Pharmakonwirkungen

Obschon diese Versuche (n = 2) nur einen orientierenden Charakter hatten, konnte gezeigt werden, daß die antiarrhythmischen Wirkungen gegenüber den wechselstrominduzierten Arrhythmien weitgehend reversibel sind (Tab. 12 - 14).
Die Effekte unter Propafenon (3 µMol/l) normalisieren sich langsamer als unter Lidocain (60 µMol/l) bzw. Mexiletin (60 µMol/l).
Während die Änderung der funktionellen Refraktärzeit am linken Vorhof bzw. Papillarmuskel unter Lidocain und Mexiletin nach 30 Min. weitgehend reversibel ist, bleibt sie nach Propafenon auch nach 150 Min. erhöht. Hinsichtlich der Asystolie-, Arrhythmie- und Reizschwelle werden bei allen drei Antiarrhythmika die Ausgangswerte erst zwischen 60 und 150 Min. erreicht. Im Gegensatz zu Lidocain und Mexiletin bleibt die Spontanfrequenz des rechten Vorhofs nach Propafenon auch nach dreistündiger Superfusion geringer als der entsprechende Kontrollwert.

.....

3.7 Einfluß auf die Aktionspotentialdauer und die Aufstrichgeschwindigkeit (dV/dt) max. des isolierten Meerschweinchenpapillarmuskels

Alle drei Substanzen verkürzen am Papillarmuskel die Aktionspotentialdauer und senken die Aufstiegsgeschwindigkeit dV/dt max.. In Abb.: 10 sind Originalregistrierungen abgebildet.
Für die Verkürzung der Aktionspotentialdauer bei 50%iger Repolarisation ergibt sich folgende Reihenfolge Propafenon> Mexiletin> Lidocain. (Abb. 11)
Auch die Aktionspotentialdauer bei 90%iger Repolarisation wird bei Propafenon und Mexiletin ab 10 µMol/l bzw. unter Lidocain ab 30 µMol/l verkürzt. (Abb. 11)
Während die Aufstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials (dV/dt) max. durch Propafenon bereits ab 1 µMol/l deutlich gesenkt wird, wird sie durch Mexiletin ab 10 µMol/l bzw. Lidocain ab 30 µMol/l signifikant gesenkt. (Abb.: 12)

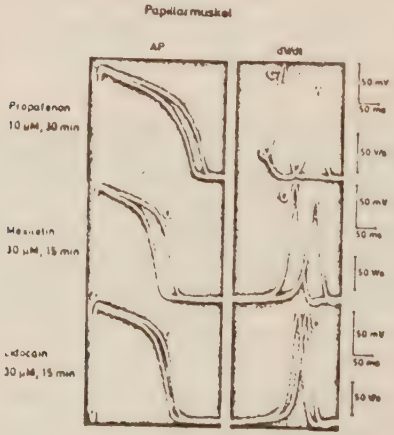


Abb. 10: Einfluß von Propafenon, Mexiletin und Lidocain auf das Aktionspotential (AP) und die Aufstrichgeschwindigkeit (dV/dt) max. am Papillarmuskel des Meerschweinchens.

C = Kontrolle

.....

Papillarmuskel

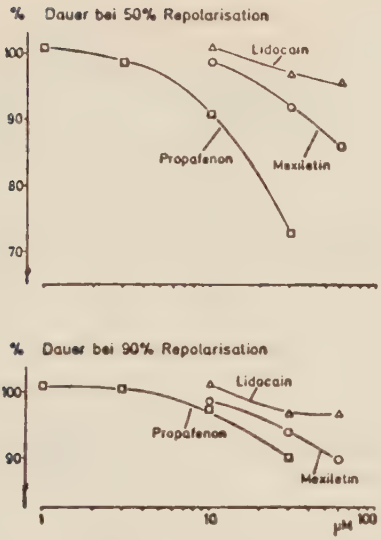


Abb. 11: Einfluß von Propafenon (30 Min.), Mexiletin und Lidocain (15 Min.) auf die Aktionspotentialdauer bei 50 % bzw. 90 % Repolarisation.

Kontrollwerte zu den Versuchen mit Propafenon (n = 6):

Amplitude		121,7 ± 1,6	mV
Repolarisationsdauer	50 %	154,0 ± 10,2	ms
	90 %	190,5 ± 12,1	ms

Kontrollwerte zu den Versuchen mit Mexiletin (n = 4):

Amplitude		123,1 ± 1,4	mV
Repolarisationsdauer	50 %	141,0 ± 9,6	ms
	90 %	176,4 ± 22,5	ms

Kontrollwerte zu den Versuchen mit Lidocain (n = 5):

Amplitude		124,3 ± 1,3	mV
Repolarisationsdauer	50 %	164,5 ± 8,8	ms
	90 %	195,3 ± 9,6	ms

.....

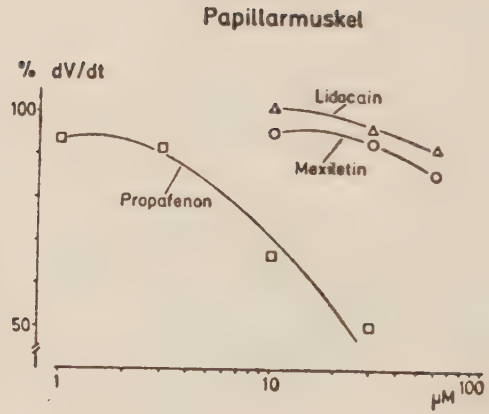


Abb. 12: Einfluß von Propafenon, Mexiletin, Lidocain auf die maximale Aufstrichgeschwindigkeit des Aktionspotentials (dV/dt) max..

Die Kontrollwerte für (dV/dt) max. betrugen für die Versuche mit Propafenon (n = 3), Mexiletin (n = 4) und Lidocain (n = 4) : 108,9 ± 4,8 V/s, 133,0 ± 22,5 V/s und 134,3 ± 12,5 V/s.

.....

4. Diskussion

Herzrhythmusstörungen lassen sich im wesentlichen auf die folgenden elektrophysiologischen Mechanismen zurückführen:

1. eine Störung der Erregungsbildung (ektopischer Focus)
2. Störung der Erregungsleitung (Reentry Phänomen)

Diesen Störungen liegen oft Änderungen der Ionenströme durch die Zellmembranen des Arbeitsmyokards und des Reizleitungssystems zugrunde, die zu Änderungen des Aktionspotentials führen. Die Antiarrhythmika sind in der Lage, diese Ionenströme zu beeinflussen.

Szekeres und Papp (54) unterscheiden zwischen spezifischen und unspezifischen Antiarrhythmika. Die spezifischen Antiarrhythmika reagieren mit den Rezeptoren des autonomen Nervensystems (z. B. Atropin oder die adrenergen ß-Rezeptorenblocker). Die unspezifischen Antiarrhythmika sind nach ihrem Angriffsort an der Myokardmembran sogenannte membranstabilisierende Substanzen mit lokalanästhetischen Eigenschaften. Zu der letzteren Gruppe gehören auch die untersuchten Substanzen Lidocain, Mexiletin und Propafenon, da sie eine z. T. ausgeprägte lokalanästhetische Wirkung besitzen. So soll die lokalanästhetische Wirkung von Mexiletin der von Lidocain und die antikonvulsive Wirkung der von Diphenylhydantoin gleichzusetzen sein (3). Propafenon besitzt eine etwa gleich starke oberflächenanästhetische Wirkung wie Procain (26).

.....

Eine unerwünschte Nebenwirkung vieler membranstabilisierender Antiarrhythmika ist ihre zum Teil ausgeprägte negativ chronotrope Wirkung.
Auch die hier untersuchten Substanzen wirken sich hemmend auf die Sinusknotenautomatie aus. Während in therapeutischen Konzentrationen

Propafenon	1 - 5 µMol/l (42);
Mexiletin	3 - 9 µMol/l (59);
Lidocain	5 -20 µMol/l (27,34);

dieser depressive Effekt nur mäßig ausgeprägt ist, so zeigt sich in höheren Konzentrationen besonders bei Propafenon (3 µMol/l) eine deutliche negativ chronotrope Wirkung, die einer Verlangsamung der diastolischen Depolarisation entspricht. Es ist bislang nicht geklärt, ob die beobachtete negativ chronotrope Wirkung auf einer Zunahme der K^+-Leitfähigkeit oder auf einer Abnahme der Ca^{++}-Leitfähigkeit der Zellmembran beruht. Für Propafenon läßt sich darüber hinaus als zusätzlicher Mechanismus eine ß-blockierende Wirkung anführen (26).

Eine weitere unerwünschte Begleiterscheinung der meisten Antiarrhythmika ist die häufig zu beobachtende negativ inotrope Wirkung, deren Ursachen nur zum Teil geklärt sind. Kohlhardt (38) konnte z. B. mit Hilfe der Voltage-Clamp-Technik nachweisen, daß Propafenon die transmembranären Ca^{++}-Ströme hemmt. Der Autor verwendete allerdings die sehr hohe Konzentration von 66 µMol/l. Dagegen scheinen Mexiletin und Lidocain keinen hemmenden Einfluß auf den Ca^{++}-Einstrom zu haben (50,59).

.....

Andere Autoren führen die negativ inotrope Wirkung der Antiarrhythmika auf ihre Fähigkeit zurück, entweder den intrazellulären Spiegel des cyclischen AMP oder den des Calciums zu senken (21,22,37,39).
Nach neueren Untersuchungen von Dietze et al. (16) soll Lidocain über eine Hemmung der Adenylcyclase wirken.

Eine wesentliche Wirkung der Antiarrhythmika ist ihr Einfluß auf das Refraktärverhalten. Eine Verlängerung der Refraktärzeit begrenzt die Wiedererregbarkeit im Anschluß an eine Erregung und wirkt sich daher sowohl bei Arrhythmien infolge ektopischer Foci als auch infolge kreisender Erregungen (Reentry) günstig aus.

Die Untersuchungen der funktionellen Refraktärzeit nach Govier (23) ergaben, daß besonders Propafenon eine Verlängerung der Refraktärzeit bewirkt. Dieser Effekt ist am Vorhof stärker ausgeprägt als am Ventrikelmyocard. Elektrophysiologisch hemmt Propafenon den Na^+-Einstrom während der Phase 0 des Aktionspotentials. Zugleich wird eine leichte Aktionspotentialverkürzung beobachtet (8,11).
Mexiletin zeigt in therapeutischen Konzentrationen (3 -10 µMol/l) weder am Vorhof noch am Ventrikel eine Wirkung auf die funktionelle Refraktärzeit. Erst in höheren Konzentrationen (≥ 30 µMol/l) ist an beiden untersuchten Geweben eine etwa gleichstarke Verlängerung zu beobachten. Darüber hinaus senkt Mexiletin dosisabhängig die maximale Aufstrichgeschwindigkeit des Aktionspotentials von Papillarmuskel (8,25) und Vorhof

.....

(51) bei unverändertem Ruhemembranpotential. Während im Arbeitsmyokard nur in höheren Konzentrationen eine Verkürzung der Aktionspotentialdauer festzustellen ist (10,25,51,64), gilt dies für Purkinjefasern bereits in therapeutischen Dosierungen (34,62).
Lidocain beeinflußt die funktionelle Refraktärzeit am linken Vorhof deutlich stärker als am Papillarmuskel. Bereits Konzentrationen ≤ 30 µMol/l verlängern die funktionelle Refraktärzeit am linken Vorhof signifikant. Dagegen wird die funktionelle Refraktärzeit am Papillarmuskel von Lidocain in Konzentrationen ≤ 30 µMol/l nicht oder nur geringfügig beeinflußt. Erst in Konzentrationen ≥ 60 µMol/l beobachtet man eine ca 10 %ige Verlängerung des Ausgangswertes.
Unter Lidocain kommt es zu einer konzentrationsabhängigen Abnahme des schnellen Na^+-Einstroms sowohl an der Purkinjefaser als auch am Arbeitsmyokard, wobei das Membranpotential unverändert bleibt. Zugleich wird die Aktionspotentialdauer in diesen Geweben verkürzt (10,13,33,45). Demgegenüber soll die Dauer des Vorhofaktionspotentials verlängert werden (33).

Nach der Ionentheorie der Erregung (32) wird eine Membranerregung dadurch eingeleitet, daß sich die Na^+-Leitfähigkeit der Membran plötzlich stark erhöht und ein lawinenartiger Na^+-Einstrom erfolgt, der zu einer raschen Entladung und Umpolung der Membran führt. Weidmann (61) hat nun für die Purkinjefaser des Herzens gezeigt, daß die maximale Aufstrichgeschwindigkeit des Aktionspotentials entscheidend vom Membranpotential abhängt. Es besteht eine sigmoide Relation zwischen der maximalen Aufstrichgeschwindigkeit und dem Membranpotential. Dabei erreicht die Anstieggeschwindigkeit bei niedrigen Membranpotentialen (- 40 mV) einen

.....

Sättigungswert. Mit abnehmendem Membranpotential nimmt sie dagegen steil ab und endet bei etwa - 40 mV. Daraus ergibt sich, daß die Refraktarzeit vom Verlauf der Repolarisation des Aktionspotentials abhängig ist.

Dies entspricht der Vorstellung, daß eine Verkürzung des Aktionspotentials auch die Refraktärzeit verkürzt, da das Membranpotential, bei dem eine erneute Öffnung der Na^+-Kanäle möglich ist, früher erreicht wird. Umgekehrt waren die Verhaltnisse bei einer Verlängerung.

Die systematische Untersuchung der Wiedererregbarkeit der Zellmembran hat jedoch ergeben, daß die Refraktarzeit nicht nur vom Membranpotential, sondern auch von der zeitabhängigen Erholung des Na^+-Systems abhängt. Substanzen, die den Na^+-Influx in die Zelle hemmen, verursachen eine Parallelverschiebung der sigmoiden Relation zu negativeren Membranpotentialen hin, d. h. gleich starke Na^+-Ströme treten bei negativeren Membranpotentialen auf, die erst in einer spateren Repolarisationsphase erreicht werden. Inzwischen hat sich gezeigt, daß zahlreiche antiarrhythmisch wirksame Substanzen die Refraktärzeit des Myokards in erster Linie durch eine Veränderung der Na^+-Leitfähigkeit der Zellmembran beeinflussen (20,28,40,57).

Ein weiterer interessanter Aspekt der Antiarrhythmikawirkung hat sich neuerdings durch Befunde von Tritthart (57), Fleckenstein (20) sowie Heistacher et al. (31) und Liebeswar et al. (40) ergeben. Die Autoren konnten nämlich zeigen, daß bei einem Teil der Antiarrhythmika die Wirkung auf die Na^+-Leitfähigkeit frequenzabhängig ist.

.....

Antoni (5) unterscheidet drei Grundtypen von Antiarrhythmika hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Refraktärperiode.
Im klassischen Fall (r-Typ) wird die Refraktärzeit durch Zunahme der Aktionspotentialdauer verlängert, ohne daß sich die Anstiegsgeschwindigkeit ändert. Als Angriffspunkt sind die während der Repolarisation des Aktionspotentials ablaufenden Membranprozesse zu nennen (z.B. Amiodaron).
Sofern Antiarrhythmika die Refraktärzeit nur über eine Verschiebung der sigmoiden Anstiegsgeschwindigkeit-Membranpotentialkurve beeinflussen und eine nur von der Dosis abhängige gleichbleibende Verminderung der Aufstrichgeschwindigkeit über einen weiten Frequenzbereich bewirken, spricht man vom m-Typ. Nach Befunden von Tritthart et al. (57) dürften Substanzen wie Verapamil, Dichlorisoproterenol aber auch Procainamid diesem Typ entsprechen.
Bei einer letzten Gruppe von Antiarrhythmika kommt die Refraktärzeitverlängerung ebenfalls über eine Beeinflussung der Na^+-Leitfähigkeit zustande. Dabei ist jedoch offensichtlich die Erholung von der Inaktivierung betroffen. Bei dieser mit Bezug auf das Hodgkin-Huxley-Modell (32) als h-Typ bezeichneten Gruppe ist die Aufstrichgeschwindigkeit deutlich frequenzabhängig. Tritthart und Fleckenstein (57) rechnen zu dieser Gruppe Substanzen wie Prenylamin, Pronethalol aber auch Lidocain. Nach Untersuchungen von Haap und Antoni (25) gehört auch Mexiletin in diese Gruppe. Entgegen früheren Angaben von Kohlhardt (38), daß Propafenon die Reaktivierung der Na^+-Kanäle nicht beeinflußt, konnten kürzlich Heistacher und Beck (30) nachweisen,

.....

daß Propafenon frequenzabhängig die Aufstrichgeschwindigkeit hemmt und somit auch Propafenon als ein Antiarrhythmikum vom h-Typ anzusprechen ist.

Diese Befunde stehen in Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen, wonach die funktionelle Refraktärzeit verlängert wird, während die Aktionspotentialdauer konzentrationsabhängig verkürzt wird.

Die Erhöhung der elektrischen Reizschwelle durch die untersuchten Substanzen, wie sie auch von anderen Autoren (14,17) gefunden wird, scheint vorwiegend die Folge der Verminderung des Schwellenpotentials zu sein, da das Ruhepotential konstant bleibt.

Die elektrische Reizung der Vorhof- und Kammermuskulatur ist eines der ältesten und meist verbreiteten Verfahren zur Erzeugung von Arrhythmien. Der große Vorteil der elektrischen Reizung gegenüber allen anderen Methoden ist, daß die Intensität und Dauer des Reizstroms sehr genau eingestellt und gemessen werden kann, daß sie das Myokard nicht schädigt und daher mit Ausnahme von sehr hohen Stromintensitäten völlig reversibel ist, und schließlich, daß die elektrische Reizung unter allen anderen Reizformen der Wirkung der natürlichen Impulse am ähnlichsten ist (Szekeres und Papp 1973).

.....

Die verwendeten hochfrequenten Wechselströme (50 Hz) haben elektrophysiologisch den Charakter einer Serienreizung (65). Bei Reizdauern von acht Perioden (160 ms) und darüber hinaus, ist nach Ergebnissen von Wegria und Wiggers (60) damit zu rechnen, daß nachfolgende Impulse in die vulnerable Phase von vorzeitig ausgelösten Erregungen fallen. Bei Wechselstromreizen von mehreren Sekunden bis minutenlanger Dauer können schon unterschwellige Ströme am Herzen in situ zum Flimmern führen. Dabei ist zu beobachten, daß zunächst vereinzelt und dann in zunehmendem Maße Extrasystolen auftreten (Arrhythmieschwelle), die schließlich über einen Reentrymechanismus in Flimmern überleiten. Eine ähnliche Bedingung kann in der Klinik beim sogenannten "Schrittmacherrasen" entstehen. Dabei wird durch die frequente Folge von Erregungen kontinuierlich die Refraktarzeit verkürzt.

Antoni et al. (4) und Fleckenstein (20) diskutieren im Zusammenhang mit der flimmererzeugenden Wirkung von hochfrequenten Wechselstromen eine Erhohung der Na^+-Leitfähigkeit bei gleichzeitiger Steigerung der K^+-Leitfähigkeit. Dadurch kommt es zu einer Steigerung der Automatie des Myokards (Arrhythmieschwelle) und durch die beschleunigte Repolarisation zu einer Verkürzung des Aktionspotentials und der Refraktarzeit. Damit wird verstandlich, warum Substanzen, die über eine zeitabhängige und frequenzabhängige Blockierung der Na^+-Kanale die Refraktarperiode verlängern, eine antiarrhythmische Wirkung gegenüber hochfrequenten Reizungen ausüben. So vermögen Propafenon, Mexiletin und Lidocain an den untersuchten Geweben im therapeutischen

.....

Konzentrationsbereich (Propafenon 1 - 5 µMol/l, Mexiletin 3 - 9 µMol/l, Lidocain 5 - 20 µMol/l) die Schwellenwerte für die Auslösung von Arrhythmien signifikant gegenüber den Kontrollversuchen zu steigern.

Antoni et al. (5) haben weiterhin gezeigt, daß es mit ansteigender Wechselstromstärke zu einer Depolarisation der Membran und zu Oszillationen des Membranpotentials auf einem depolarisierten Niveau kommt. Dem entspricht eine Inaktivierung des Na^+-Systems und das Fehlen fortgeleiteter Erregungen, so daß Asystolie auftritt (Asystolieschwelle). Der Erhöhung der Asystolieschwelle liegt demnach eine Hemmung der Depolarisierbarkeit zugrunde.

Lidocain erhöht die Asystolieschwelle und Arrhythmieschwelle am linken Vorhof und Papillarmuskel in etwa gleich stark (Abb. 13). Mexiletin erhöht die Arrhythmie- und Asystolieschwelle am Papillarmuskel stärker als am linken Vorhof.
Propafenon erhöht die Arrhythmieschwelle am Papillarmuskel stärker als am linken Vorhof, zeigt jedoch nur eine schwache Wirkung auf die Asystolieschwelle, die an beiden Präparaten in etwa gleich stark erhöht wird.

.....

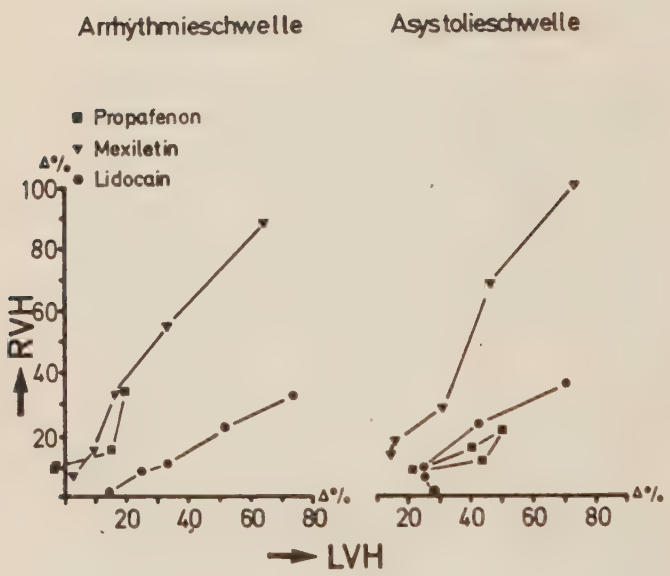


Abb. 13: Vergleich des Einflusses von Lidocain, Mexiletin und Propafenon auf die elektrische Arrhythmie- und Asystolieschwelle zwischen Ventrikelmuskulatur und Vorhofmuskulatur (Prozent des Ausgangswertes). Werte auf der Winkelhalbierenden bedeuten gleich starke Wirkung am linken Vorhof und Papillarmuskel.

.....

Aufgrund der dargelegten elektrophysiologischen Eigenschaften der untersuchten Antiarrhythmika läßt sich für die klinische Anwendung folgendes ableiten:

Alle drei untersuchten Substanzen eignen sich zur Behandlung tachykarder Herzrhythmusstörungen, die pathophysiologisch auf einer gesteigerten Automatie (Fokusgenese) beruhen. Sie unterdrücken die spontane Schrittmacheraktivität und wirken über eine Refraktärzeitverlängerung hemmend auf die Herzmuskelzellmembran. Sie sind daher geeignet zur Beeinflussung von Rhythmusstörungen infolge pathologischer Reentry Vorgänge.

Klinisch wurden gute Therapieerfolge bei der Behandlung von ventrikulären Rhythmusstörungen mit Mexiletin (1,12,41,43), Lidocain (33,52,63) und Propafenon (2,6,7,18,33,44,49) beobachtet.
Darüber hinaus sollen sowohl Mexiletin als auch Propafenon ausgeprägte antiarrhythmische Qualitäten am Vorhof haben, so daß ihre Anwendung bei therapieresistenten supraventrikulären Extrasystolen empfohlen wird (2,7,18,43,47,35,15).

.....

5. Zusammenfassung

Zur Beurteilung der antiarrhythmischen Wirkung von Propafenon, Mexiletin und Lidocain wurden Versuche an isolierten rechten und linken Vorhöfen sowie an Papillarmuskeln aus dem rechten Ventrikel des Meerschweinchens durchgeführt. Zur Charakterisierung der antiarrhythmischen Eigenschaften wurden die Spontanfrequenz des rechten Vorhofs, die isometrische Kontraktionskraft und die funktionelle Refraktärzeit des linken Vorhofs sowie des Papillarmuskels bestimmt. Weiterhin wurde mittels eines elektrischen Arrhythmiemodells die Arrhythmie- und Asystolieschwelle der Vorhöfe und des Papillarmuskels untersucht.

Die untersuchten Antiarrhythmika senken die Frequenz des rechten und die Kontraktionskraft des linken Vorhofs und Papillarmuskels in der Reihenfolge Propafenon > Mexiletin > Lidocain. Zugleich wird die funktionelle Refraktärzeit am linken Vorhof von allen Substanzen verlängert: Propafenon > Lidocain > Mexiletin. Während Mexiletin und Propafenon am Papillarmuskel ebenfalls einen refraktärzeitverlängernden Effekt haben, ist dieser unter Lidocain erst in hohen Dosierungen (≥ 30 µMol/l) zu beobachten.

Alle drei Substanzen verkürzen am Papillarmuskel die Aktionspotentialdauer und hemmen die Aufstrichgewindigkeit (dV/dt) max. in der Reihenfolge Propafenon > Mexiletin > Lidocain.

Die elektrische Reizschwelle am linken Vorhof und Papillarmuskel wird durch Propafenon bereits ab 0,3 µMol/l um mehr als 10 % erhöht und erreicht bei 30 µMol/l Werte von mehr als 200 % der Ausgangswerte.

.....

Der reizschwellenerhöhende Effekt ist bei Mexiletin und Lidocain weniger stark ausgeprägt (Lidocain> Mexiletin).

Die Arrhythmie- und Asystolieschwelle werden durch die untersuchten Substanzen konzentrationsabhängig erhöht. Dabei zeigt sich Mexiletin dem Lidocain an den Vorhöfen und am Papillarmuskel deutlich überlegen, während Propafenon die Arrhythmieschwellen am stärksten beeinflußt.

Sowohl die elektrische Reizschwelle als auch die elektrische Arrhythmie- und Asystolieschwelle und die funktionelle Refraktärzeit sind an den untersuchten Geweben nach Beendung der Substanzexposition innerhalb von 60 (Lidocain, Mexiletin) bzw. 90 Minuten (Propafenon) reversibel.

.....

Tab. 1 Untersuchungen der elektrischen Reizschwelle sowie der funktionellen Refraktärzeit isolierter Meerschweinchenherzpräparte unter Kontrollbedingungen. Angegeben sind jeweils die Meßwerte als $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ in % des Ausgangswertes. Der Ausgangswert wurde nach 45minütiger Einschlagdauer registriert. Die Messungen O - V erfolgten im Abstand von 20 Minuten.

		n	Versuch	% des Ausgangswertes	Ausgangswert
elektr. Reizschwelle		10	O	---	1,13 ± 0,91 V
		10	I	100,5 ± 1,3	
	LVH	10	II	102,0 ± 3,1	
		10	III	101,0 ± 2,5	
		10	IV	100,2 ± 1,9	
		10	V	100,5 ± 1,2	
		12	O	---	2,40 ± 1,65 V
		12	I	100,0 ± 2,1	
	PAP	12	II	100,7 ± 0,7	
		12	III	101,2 ± 3,1	
		12	IV	102,4 ± 4,5	
		12	V	100,2 ± 3,1	
funkt. Refraktärzeit		7	O	---	110 ± 4 ms
		7	I	99,6 ± 0,8	
	LVH	7	II	100,3 ± 0,6	
		7	III	102,3 ± 2,1	
		7	IV	104,8 ± 2,6	
		7	V	104,8 ± 2,5	
		7	O	---	204 ± 8 ms
		7	I	103,6 ± 1,8	
	PAP	7	II	106,5 ± 3,0	
		7	III	110,2 ± 2,6	
		7	IV	111,5 ± 3,3	
		7	V	112,8 ± 4,5	

Zeichenerklärung:
LVH = linker Vorhof; PAP = Papillarmuskel

.....

Tab. 2 Änderung der funktionellen Refraktärzeit sowie der elektrischen Reizschwelle isolierter Meerschweinchenherzpräparate durch Propafenon. Angegeben sind jeweils die Meßwerte als $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ in % des Ausgangswertes. Der Ausgangswert wurde nach 45minütiger Einschlagdauer (steady state) registriert. Die Messungen erfolgten jeweils nach 20minütiger Pharmakoneinwirkdauer.

		n	Badkonzentration		% des Ausgangswertes	Signifikanz	Ausgangswert
elektr. Reizschwelle		10	0	µMol/l	---		1,37 ± 0,17 V
		10	0,3	µMol/l	113,1 ± 10,5		
	LVH	10	1	µMol/l	127,3 ± 9,2	++	
		10	3	µMol/l	141,5 ± 13,3	++	
		10	10	µMol/l	182,0 ± 15,2	++++	
		10	30	µMol/l	235,0 ± 18,5	++++	
		14	0	µMol/l	---		1,71 ± 0,19 V
		14	0,3	µMol/l	113,7 ± 4,1	++++	
	PAP	14	1	µMol/l	149,4 ± 9,8	++++	
		14	3	µMol/l	167,4 ± 20,6	++++	
		14	10	µMol/l	177,6 ± 15,4	++++	
		14	30	µMol/l	223,9 ± 21,2	++++	
funkt. Refraktärzeit		8	0	µMol/l	---		129 ± 5 ms
		8	0,3	µMol/l	111,1 ± 4,9		
	LVH	8	1	µMol/l	114,0 ± 5,9	+	
		8	3	µMol/l	129,4 ± 6,6	++++	
		8	10	µMol/l	137,5 ± 6,3	++++	
		8	30	µMol/l	160,5 ± 10,7	++++	
		8	0	µMol/l	---		214 ± 7 ms
		8	0,3	µMol/l	107,5 ± 3,8	+	
	PAP	8	1	µMol/l	112,0 ± 4,8	+++	
		8	3	µMol/l	116,3 ± 4,6	++++	
		8	10	µMol/l	118,8 ± 4,3	++++	
		8	30	µMol/l	114,7 ± 4,1	++++	

Zeichenerklärung:
LVH = linker Vorhof; PAP = Papillarmuskel; RVH = rechter Vorhof
Die statistische Auswertung erfolgte mit dem gepaarten Student T-Test.
Signifikanzbereiche: + bedeutet $p \leq 0,05$; ++ $p \leq 0,02$; +++ $p \leq 0,01$; ++++ $p \leq 0,005$

.....

Tab. 3 Änderung der funktionellen Refraktärzeit sowie der elektrischen Reizschwelle isolierter Meerschweinchenherzpräparate durch Mexiletin.
Angegeben sind jeweils die Meßwerte als $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ in % des Ausgangswertes. Der Ausgangswert wurde nach 45minütiger Einschlagdauer (steady state) registriert. Die Messungen erfolgten jeweils nach 20minütiger Pharmakoneinwirkdauer.

		n	Badkonzentration		% des Ausgangswertes	Signifikanz	Ausgangswert
elektr. Reizschwelle		13	0	µMol/l	---		1,15 ± 0,23 V
		13	3	µMol/l	106,7 ± 6,7		
	LVH	13	6	µMol/l	108,2 ± 5,7		
		13	10	µMol/l	105,3 ± 7,0		
		13	30	µMol/l	108,7 ± 7,3		
		13	60	µMol/l	125,1 ± 12,1		
		10	0	µMol/l	---		2,10 ± 0,45 V
		10	3	µMol/l	103,0 ± 2,6		
	PAP	10	6	µMol/l	108,7 ± 5,6		
		10	10	µMol/l	110,0 ± 7,2		
		10	30	µMol/l	111,7 ± 5,6		
		10	60	µMol/l	119,1 ± 6,9	+	
funkt. Refraktärzeit		6	0	µMol/l	---		127 ± 5 ms
		6	3	µMol/l	99,5 ± 0,8	+++	
	LVH	6	6	µMol/l	102,9 ± 0,7	+	
		6	10	µMol/l	104,7 ± 1,6	+	
		6	30	µMol/l	113,3 ± 4,7	++++	
		6	60	µMol/l	118,4 ± 2,7		
		6	0	µMol/l	---		213 ± 5 ms
		6	3	µMol/l	104,6 ± 1,8	+	
	PAP	6	6	µMol/l	108,6 ± 1,5	++++	
		6	10	µMol/l	111,0 ± 1,5	++++	
		6	30	µMol/l	116,9 ± 2,2	++++	
		6	60	µMol/l	129,4 ± 4,0	++++	

Zeichenerklärung:
LVH = linker Vorhof; PAP = Papillarmuskel
Die statistische Auswertung erfolgte mit dem gepaarten Student T-Test.
Signifikanzbereiche: + bedeutet $p \leq 0,05$; ++ $p \leq 0,02$; +++ $p \leq 0,01$; ++++ $p \leq 0,005$

.....

Tab. 4 Änderung der funktionellen Refraktärzeit sowie der elektrischen Reizschwelle isolierter Meerschweinchenherzpräparate durch Lidocain. Angegeben sind jeweils die Meßwerte als $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ in % des Ausgangswertes. Der Ausgangswert wurde nach 45minütiger Einschlagdauer (steady state) registriert. Die Messungen erfolgten jeweils nach 20minütiger Pharmakoneinwirkdauer.

		n	Badkonzentration		% des Ausgangswertes	Signifikanz	Ausgangswert
elektr. Reizschwelle		11	0	µMol/l	---		1,05 ± 0,21 V
		11	3	µMol/l	106,0 ± 3,0		
	LVH	11	6	µMol/l	109,9 ± 3,7	+	
		11	10	µMol/l	112,1 ± 4,8	+	
		11	30	µMol/l	116,2 ± 6,1	+	
		11	60	µMol/l	132,8 ± 7,4	++++	
		12	0	µMol/l	---		1,36 ± 0,21 V
		12	3	µMol/l	101,5 ± 3,6		
	PAP	12	6	µMol/l	111,6 ± 5,9		
		12	10	µMol/l	120,3 ± 6,2		
		12	30	µMol/l	133,0 ± 7,4		
		12	60	µMol/l	148,5 ± 8,2		
funkt. Refraktärzeit		6	0	µMol/l	---		124 ± 4 ms
		6	3	µMol/l	96,2 ± 1,8		
	LVH	6	6	µMol/l	98,2 ± 1,7		
		6	10	µMol/l	106,5 ± 2,5	+++	
		6	30	µMol/l	116,7 ± 3,9	+++	
		6	60	µMol/l	141,8 ± 4,1	++++	
		7	0	µMol/l	---		229 ± 11 ms
		7	3	µMol/l	99,2 ± 0,4		
	PAP	7	6	µMol/l	100,0 ± 0,8		
		7	10	µMol/l	100,6 ± 0,9		
		7	30	µMol/l	104,5 ± 1,1		
		7	60	µMol/l	114,1 ± 3,1		

Zeichenerklärung:
LVH = linker Vorhof; PAP = Papillarmuskel
Die statistische Auswertung erfolgte mit dem gepaarten Student T-Test.
Signifikanzbereiche: + bedeutet $p \leq 0,05$; ++ $p \leq 0,02$; +++ $p \leq 0,01$; ++++ $p \leq 0,005$

.....

Tab. 5 Einfluß von Propafenon, Mexiletin und Lidocain auf die isometrische Kontraktionskraft isolierter Meerschweinchenherzpapillarmuskeln. Die Messungen O - V beziehen sich auf die Kontrollwerte. Die Auswertung erfolgte für Lidocain 15minütig, für Propafenon und Mexiletin 20minütig.
Angegeben sind die Meßwerte als $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ in % des Ausgangswertes.

	n	Badkonzentration	% des Ausgangswertes	Signifikanz	Ausgangswert
	6	0 µMol/l	---		4,4 ± 0,7 mN
	6	0,3 µMol/l	103,3 ± 2,6		
	6	1 µMol/l	97,2 ± 2,5		
Propafenon	6	3 µMol/l	71,9 ± 2,1		
	6	10 µMol/l	40,2 ± 1,0		
	6	30 µMol/l	15,6 ± 1,0		
	6	0 µMol/l	---		9,2 ± 0,4 mN
	6	3 µMol/l	104,7 ± 7,3		
	6	6 µMol/l	92,5 ± 6,5		
Mexiletin	6	10 µMol/l	79,4 ± 7,8		
	6	30 µMol/l	49,5 ± 8,0		
	6	60 µMol/l	32,7 ± 7,4		
	6	0 µMol/l	---		7,2 ± 0,7 mN
	6	3 µMol/l	103,9 ± 2,5		
	6	6 µMol/l	104,6 ± 4,0		
Lidocain	6	10 µMol/l	100,8 ± 5,6		
	6	30 µMol/l	100,8 ± 7,0		
	6	60 µMol/l	65,5 ± 6,6		
	8	0	---		3,4 ± 0,8 mN
	8	I	110,9 ± 2,4		
Kontrolle	8	II	108,5 ± 4,9		
15 Min.	8	III	102,2 ± 6,2		
	8	IV	96,1 ± 8,2		
	8	V	91,5 ± 7,9		
	8	0	---		3,4 ± 0,8 mN
	8	I	112,7 ± 4,1		
Kontrolle	8	II	102,7 ± 5,3		
20 Min.	8	III	96,4 ± 8,2		
	8	IV	90,7 ± 8,8		
	8	V	82,9 ± 9,0		

.....

Tab. 6 Einfluß von Propafenon, Mexiletin und Lidocain auf die isometrische Kontraktionskraft am isolierten linken Meerschweinchenvorhof.
Die Messungen 0 - V beziehen sich auf die Kontrollwerte. Die Auswertung erfolgte für Lidocain 15minütig, für Propafenon und Mexiletin 20minütig.
Angegeben sind die Meßwerte als $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ in % des Ausgangswertes.

	n	Badkonzentration	% des Ausgangswertes	Signifikanz	Ausgangswert
	6	0 µMol/l	---		18,2 ± 1,2 mN
	6	0,3 µMol/l	109,2 ± 2,2		
	6	1 µMol/l	116,9 ± 4,5		
Propafenon	6	3 µMol/l	118,4 ± 7,4		
	6	10 µMol/l	106,1 ± 5,2		
	6	30 µMol/l	66,6 ± 5,8		
	6	0 µMol/l	---		16,9 ± 3,1 mN
	6	3 µMol/l	111,3 ± 4,9		
	6	6 µMol/l	113,9 ± 7,3		
Mexiletin	6	10 µMol/l	107,3 ± 7,9		
	6	30 µMol/l	92,1 ± 7,8		
	6	60 µMol/l	69,8 ± 4,8		
	6	0 µMol/l	---		17,6 ± 1,1 mN
	6	3 µMol/l	105,2 ± 1,2		
	6	6 µMol/l	107,5 ± 2,0		
Lidocain	6	10 µMol/l	107,7 ± 3,2		
	6	30 µMol/l	102,6 ± 4,8		
	6	60 µMol/l	92,0 ± 5,6		
	7	0	---		12,2 ± 0,6 mN
	7	I	106,0 ± 3,5		
Kontrolle	7	II	113,7 ± 9,6		
15 Min.	7	III	117,7 ± 1,1		
	7	IV	122,7 ± 13,5		
	7	V	124,3 ± 15,6		
	7	0	---		12,2 ± 0,6 mN
	7	I	110,0 ± 6,5		
Kontrolle	7	II	115,6 ± 10,9		
20 Min.	7	III	122,7 ± 13,5		
	7	IV	125,3 ± 16,1		
	7	V	118,9 ± 16,2		

.....

Tab. 7 Einfluß von Propafenon, Mexiletin und Lidocain auf die Schlagfrequenz isolierter spontanschlagender rechter Vorhöfe vom Meerschweinchen.
Die Messungen 0 - V beziehen sich auf die Kontrollversuche.
Angegeben sind die Meßwerte als $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ in % des Ausgangswertes.

	n	Badkonzentration	% des Ausgangswertes	Signifikanz	Ausgangswert
Propafenon	9	0 µMol/l	---		141 ± 7 min^{-1}
	9	0,3 µMol/l	95,4 ± 4,1		
	9	1 µMol/l	93,1 ± 3,6		
	9	3 µMol/l	80,9 ± 6,8		
	5	10 µMol/l	53,3 ± 4,6		
	0	30 µMol/l			
Mexiletin	7	0 µMol/l	---		150 ± 3 min^{-1}
	7	3 µMol/l	87,2 ± 1,3	++++	
	7	6 µMol/l	80,3 ± 2,2	++++	
	7	10 µMol/l	74,2 ± 3,5	++++	
	7	30 µMol/l	58,4 ± 5,8	++++	
	7	60 µMol/l	49,5 ± 4,8	++++	
Lidocain	8	0 µMol/l	---		150 ± 5 min^{-1}
	8	3 µMol/l	95,8 ± 1,5	+	
	8	6 µMol/l	94,6 ± 1,6	++	
	8	10 µMol/l	91,5 ± 3,1	+	
	8	30 µMol/l	79,9 ± 4,0	++++	
	8	60 µMol/l	67,6 ± 4,0	++++	
Kontrolle	3	0	---		146 ± 3 min^{-1}
	3	I	98,4 ± 0,6		
	3	II	107,0 ± 5,2		
	3	III	104,5 ± 10,9		
	3	IV	103,0 ± 5,8		
	3	V	100,3 ± 8,9		

Zeichenerklärung:
Die statistische Auswertung erfolgte mit dem gepaarten Student T-Test.
Signifikanzbereiche :+ bedeutet $p \leq 0,05$; ++ $p \leq 0,02$; +++ $p \leq 0,01$; ++++ $p \leq 0,005$

.....

Tab. 8 Untersuchungen der Arrhythmie- und Asystolieschwelle isolierter Meerschweinchenherzpräparate unter Kontrollbedingungen. Angegeben sind jeweils die Meßwerte als $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ in % des Ausgangswertes. Der Ausgangswert wurde nach 45minütiger Einschlagdauer registriert. Die Messungen 0 - V erfolgten im Abstand von 20 Minuten.

		n	Versuch	% des Ausgangswertes	Signifikanz	Ausgangswert
Arrhythmieschwelle	RVH	3	0	---		4,40 ± 0,21 mA/cm²
		3	I	98,2 ± 2,5		
		3	II	102,7 ± 0,8		
		3	III	97,5 ± 6,5		
		3	IV	101,0 ± 4,2		
		3	V	98,8 ± 5,2		
	LVH	5	0	---		4,59 ± 0,54 mA/cm²
		5	I	100,1 ± 3,6		
		5	II	95,6 ± 2,1		
		5	III	98,8 ± 3,4		
		5	IV	98,8 ± 8,4		
		5	V	99,0 ± 7,4		
	PAP	3	0	---		11,39 ± 2,82 mA/cm²
		3	I	99,0 ± 0,6		
		3	II	101,3 ± 1,3		
		3	III	101,6 ± 1,9		
		3	IV	105,0 ± 3,5		
		3	V	102,0 ± 2,1		
Asystolieschwelle	RVH	3	0	---		16,92 ± 2,39 mA/cm²
		3	I	103,8 ± 1,5		
		3	II	98,2 ± 2,9		
		3	III	98,8 ± 3,2		
		3	IV	101,4 ± 1,9		
		3	V	97,9 ± 2,6		
	LVH	5	0	---		19,68 ± 4,14 mA/cm²
		5	I	98,2 ± 1,3		
		5	II	98,7 ± 2,8		
		5	III	96,9 ± 3,2		
		5	IV	97,6 ± 3,9		
		5	V	98,3 ± 3,1		
	PAP	3	0	---		16,70 ± 1,56 mA/cm²
		3	I	99,8 ± 0,9		
		3	II	99 ± 0,6		
		3	III	100,4 ± 0,8		
		3	IV	100,6 ± 1,5		
		3	V	102,5 ± 1,3		

Zeichenerklärung siehe Tab. 2

.....

Tab. 9 Änderung der Arrhythmie- und Asystolieschwelle isolierter Meerschweinchenherzpräparate durch Propafenon.
Angegeben sind die Meßwerte als $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ in % des Ausgangswertes. Der Ausgangswert wurde nach 45minütiger Einschlagdauer (steady state) registriert. Die Messungen erfolgten jeweils nach 20minütiger Pharmakoneinwirkdauer.

		n	Badkonzentration		% des Ausgangswertes	Signifikanz	Ausgangswert
Arrhythmieschwelle	RVH	9	0	µMol/l	---		9,37 ± 0,82 mA/c
		9	0,3	µMol/l	108,5 ± 6,3		
		9	1	µMol/l	112,0 ± 4,7	+	
		9	3	µMol/l	115,2 ± 13,0		
		4	10	µMol/l	133,4 ± 8,6	+	
		0	30	µMol/l			
	LVH	9	0	µMol/l	---		15,03 ± 1,88 mA/cm
		9	0,3	µMol/l	96,4 ± 7,2		
		9	1	µMol/l	97,8 ± 10,1		
		9	3	µMol/l	115,4 ± 16,4		
		9	10	µMol/l	110,2 ± 15,8		
		9	30	µMol/l	123,2 ± 15,6		
	PAP	10	0	µMol/l	---		15,20 ± 2,10 mA/cm
		10	0,3	µMol/l	113,8 ± 2,4	++++	
		10	1	µMol/l	114,5 ± 8,2		
		10	3	µMol/l	119,0 ± 8,2	+	
		10	10	µMol/l	148,1 ± 10,5	++++	
		10	30	µMol/l	171,0 ± 18,3	++++	
Asystolieschwelle	RVH	9	0	µMol/l	---		29,33 ± 2,70 mA/cm²
		9	0,3	µMol/l	107,1 ± 3,4		
		9	1	µMol/l	111,0 ± 5,6		
		9	3	µMol/l	121,0 ± 12,3		
		5	10	µMol/l	114,8 ± 13,3		
		0	30	µMol/l			
	LVH	10	0	µMol/l	---		42,00 ± 4,20 mA/cm²
		10	0,3	µMol/l	113,0 ± 3,4	++++	
		10	1	µMol/l	133,6 ± 9,3	+++	
		10	3	µMol/l	140,9 ± 18,6		
		10	10	µMol/l	131,1 ± 18,1		
		10	30	µMol/l	118,9 ± 16,9		
	PAP	8	0	µMol/l	---		56,58 ± 6,00 mA/cm²
		8	0,3	µMol/l	117,7 ± 3,7	++++	
		8	1	µMol/l	127,1 ± 5,6	++++	
		8	3	µMol/l	130,4 ± 7,1	++++	
		8	10	µMol/l	134,9 ± 8,9	+++	
		8	30	µMol/l	115,3 ± 13,0		

Zeichenerklärung siehe Tab. 2

Tab. 10 Änderung der Arrhythmie- und Asystolieschwelle isolierter Meerschweinchenherzpräparate durch Mexiletin.
Angegeben sind die Meßwerte als $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ in % des Ausgangswertes.
Der Ausgangswert wurde nach 45minütiger Einschlagdauer (steady state) registriert. Die Messungen erfolgten jeweils nach 20minütiger Pharmakoneinwirkdauer.

		n	Badkonzentration	% des Ausgangswertes	Signifikanz	Ausgangswert
Arrhythmieschwelle		6	0 µMol/l	---		5,13 ± 0,10 mA/cm²
		6	3 µMol/l	106,1 ± 0,7	++++	
	RVH	6	6 µMol/l	115,6 ± 4,6	++	
		6	10 µMol/l	133,0 ± 7,4	+++	
		6	30 µMol/l	155,0 ± 5,4	++++	
		6	60 µMol/l	188,7 ± 11,7	++++	
		9	0 µMol/l	---		5,75 ± 0,37 mA/cm²
		9	3 µMol/l	103,4 ± 2,8		
	LVH	9	6 µMol/l	110,0 ± 4,1	+	
		9	10 µMol/l	117,0 ± 4,2	++++	
		9	30 µMol/l	134,0 ± 4,9	++++	
		9	60 µMol/l	165,3 ± 6,1	++++	
		8	0 µMol/l	---		7,03 ± 0,61 mA/cm²
		8	3 µMol/l	102,7 ± 4,8		
	PAP	8	6 µMol/l	120,4 ± 3,3	++++	
		8	10 µMol/l	141,8 ± 9,5	++++	
		8	30 µMol/l	176,7 ± 14,1	++++	
		8	60 µMol/l	190,0 ± 11,1	++++	
Asystolieschwelle		7	0 µMol/l	---		16,02 ± 2,14 mA/cm²
		7	3 µMol/l	112,8 ± 4,6		
	RVH	7	6 µMol/l	117,8 ± 5,4	++	
		7	10 µMol/l	127,2 ± 6,0	++++	
		7	30 µMol/l	168,2 ± 10,4	++++	
		7	60 µMol/l	199,5 ± 13,0	++++	
		9	0 µMol/l	---		21,36 ± 1,63 mA/cm²
		9	3 µMol/l	105,5 ± 2,3		
	LVH	9	6 µMol/l	106,6 ± 3,7		
		9	10 µMol/l	121,6 ± 2,9	++++	
		9	30 µMol/l	136,9 ± 4,8	++++	
		9	60 µMol/l	163,4 ± 8,6	++++	
		8	0 µMol/l	---		15,26 ± 2,20 mA/cm²
		8	3 µMol/l	108,7 ± 7,4		
	PAP	8	6 µMol/l	136,9 ± 10,5	+++	
		8	10 µMol/l	158,7 ± 15,3	+++	
		8	30 µMol/l	290,7 ± 29,9	++++	
		8	60 µMol/l	336,2 ± 18,1	++++	

Zeichenerklärung siehe Tab. 2

.....

Tab. 11 Änderung der Arrhythmie- und Asystolieschwelle isolierter Meerschweinchenherzpräparate durch Lidocain.
Angegeben sind die Meßwerte als $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ in % des Ausgangswertes. Der Ausgangswert wurde nach 45minütiger Einschlagdauer (steady state) registriert. Die Messungen erfolgten jeweils nach 20minütiger Pharmakoneinwirkdauer.

		n	Badkonzentration	% des Ausgangswertes	Signifikanz	Ausgangswert
Arrhythmieschwelle	RVH	8	0 µMol/l	---		5,54 ± 0,35 mA/cm
		8	3 µMol/l	101,5 ± 1,9		
		8	6 µMol/l	107,9 ± 1,3	++++	
		8	10 µMol/l	110,8 ± 2,7	++++	
		8	30 µMol/l	122,4 ± 4,4	++++	
		8	60 µMol/l	132,5 ± 5,6	++++	
	LHV	8	0 µMol/l	---		5,99 ± 1,13 mA/cm
		8	3 µMol/l	114,6 ± 4,9	++	
		8	6 µMol/l	125,1 ± 3,2	++++	
		8	10 µMol/l	134,0 ± 5,4	++++	
		8	30 µMol/l	152,4 ± 9,0	++++	
		8	60 µMol/l	174,7 ± 7,4	++++	
	PAP	6	0 µMol/l	---		12,62 ± 1,95 mA/cm
		6	3 µMol/l	103,3 ± 3,0		
		6	6 µMol/l	115,7 ± 3,4	++++	
		6	10 µMol/l	123,6 ± 5,8	+++	
		6	30 µMol/l	133,3 ± 5,5	++++	
		6	60 µMol/l	157,8 ± 11,8	++++	
Asystolieschwelle	RHV	7	0 µMol/l	---		14,70 ± 1,67 mA/cm²
		7	3 µMol/l	108,7 ± 2,4	++	
		7	6 µMol/l	107,7 ± 3,1	+	
		7	10 µMol/l	109,7 ± 3,0	++	
		7	30 µMol/l	123,3 ± 4,4	+++	
		7	60 µMol/l	136,1 ± 5,1	++++	
	LVH	8	0 µMol/l	---		23,04 ± 4,86 mA/cm²
		8	3 µMol/l	119,4 ± 6,5	+	
		8	6 µMol/l	116,4 ± 4,1	+++	
		8	10 µMol/l	116,2 ± 4,1	++++	
		8	30 µMol/l	133,5 ± 8,0	++++	
		8	60 µMol/l	160,8 ± 7,4	++++	
	PAP	6	0 µMol/l	---		21,71 ± 5,64 mA/cm²
		6	3 µMol/l	102,4 ± 3,6		
		6	6 µMol/l	110,8 ± 2,3	+++	
		6	10 µMol/l	120,6 ± 3,9	++++	
		6	30 µMol/l	151,9 ± 5,2	++++	
		6	60 µMol/l	191,8 ± 11,1	++++	

Zeichenerklärung siehe Tab. 2

Tab. 12 Orientierende Untersuchungen zur Reversibilität der Pharmakonwirkung von Propafenon auf isolierte Meerschweinchenherzpräparate. Angegeben sind die Meßwerte als % des Ausgangswertes.

		Arrhythmie-schwelle		Asystolie-schwelle		Frequenz		funkt. Refraktärzeit	
		I.	II.	I.	II.	I.	II.	I.	II.
	3 uMol/l	100,0	152,9	118,8	119,0	83,2	95,9		
	30'	100,0	147,0	106,8	113,6	76,0	77,4		
	60'	95,0	100,0	95,3	97,1	74,8	85,6		
RVH	90'	100,0	100,0	96,9	102,9	75,4	89,1		
	120'	100,0	103,0	96,9	105,0	72,5	89,7		
	150'	-	103,0	-	105,0	-	94,5		
						Reizschwelle			
	3 uMol/l	250,0	175,8	137,2	118,7	110,0	114,3	100,0	103,4
	30'	208,3	141,4	135,9	103,1	110,0	114,3	100,0	103,4
	60'	141,7	124,1	105,1	104,7	107,5	85,7	100,0	101,1
LVH	90'	141,7	131,0	98,7	101,5	112,5	120,0	102,4	103,4
	120'	141,7	131,0	105,1	95,3	107,5	114,3	102,4	103,4
	150'	141,7	131,0	115,4	107,8	107,5	114,3	100,6	103,4
	3 uMol/l	125,0	109,1	171,4	138,6	130,0	141,7	170,3	117,3
	30'	117,8	100,0	174,6	128,1	140,0	150,0	173,7	114,7
	60'	121,4	106,0	110,0	122,1	105,0	125,0	170,0	111,9
PAP	90'	107,1	103,0	112,7	105,7	110,0	91,7	172,6	111,9
	120'	107,1	103,0	111,1	105,7	105,0	130,3	172,6	111,9
	150'	107,1	106,0	109,5	107,1	105,0	133,3	172,6	111,1

Zeichenerklärung:
RVH = rechter Vorhof; LVH = linker Vorhof; PAP = Papillarmuskel

.....

Tab. 13 Orientierende Untersuchungen zur Reversibilität der Pharmakonwirkung von Mexiletin auf isolierte Meerschweinchenherzpräparate. Angegeben sind die Meßwerte als % des Ausgangswertes.

		Arrhythmie-schwelle		Asystolie-schwelle		Frequenz		funkt. Refraktärzeit	
		I.	II.	I.	II.	I.	II.	I.	II.
	60 uMol/l	192,5	137,4	237,9	163,1	67,3	59,7		
	30'	147,4	121,5	144,5	118,5	83,3	87,9		
	60'	113,6	109,8	116,6	113,6	87,2	96,0		
RVH	90'	109,1	110,3	120,1	116,8	89,1	96,0		
	120'	109,8	103,2	107,7	102,7	89,1	98,4		
	150'	112,4	103,0	101,5	97,5	89,1	98,4		
						Reizschwelle			
	60 uMol/l	153,7	157,0	158,3	182,5	115,4	100,0	107,4	108,5
	30'	108,0	113,8	98,4	124,9	115,4	100,0	99,2	99,2
	60'	106,7	94,0	102,6	101,7	107,7	100,0	98,0	96,1
LVH	90'	107,7	99,8	93,2	97,6	107,7	100,0	98,1	93,4
	120'	110,2	92,8	90,6	100,0	100,0	100,0	97,1	119,5
	150'	102,4	94,5	93,2	84,6	100,0	100,0	-	-
	60 uMol/l	128,8	155,2	250,2	329,1	100,0	100,0	138,4	149,4
	30'	115,0	101,0	138,2	133,8	100,0	100,0	105,5	118,0
	60'	100,4	102,2	105,0	108,0	100,0	100,0	100,0	125,0
PAP	90'	104,4	101,2	109,6	95,8	100,0	100,0	98,6	125,8
	120'	92,4	99,5	119,6	102,3	100,0	100,0	97,3	120,7
	150'	-	-	-	-	-	-	-	-

Zeichenerklärung:
RVH = rechter Vorhof; LVH = linker Vorhof; PAP = Papillarmuskel

.....

Tab. 14 Orientierende Untersuchungen zur Reversibilität der Pharmakonwirkung von Lidocain auf isolierte Meerschweinchenherzpräparate. Angegeben sind die Meßwerte als % des Ausgangswertes.

		Arrhythmie-schwelle		Asystolie-schwelle		Frequenz		funkt. Refraktärzeit	
		I.	II.	I.	II.	I.	II.	I.	II.
	60 uMol/l	144,7	149,7	125,3	147,3	73,2	68,9		
	30'	112,6	124,3	107,5	113,2	86,6	79,0		
	60'	102,6	113,5	99,8	91,3	88,7	81,7		
RVH	90'	96,1	114,3	99,2	95,3	90,8	87,8		
	120'	105,7	122,9	94,2	93,5	92,9	86,5		
	150'	100,5	117,0	92,9	93,5	95,1	88,5		
						Reizschwelle			
	60 uMol/l	183,1	174,5	177,4	218,4	166,7	114,3	129,1	124,0
	30'	119,3	111,5	77,4	130,4	100,0	78,6	109,1	102,3
	60'	116,9	104,2	71,6	102,1	100,0	92,9	108,2	109,1
LVH	90'	105,5	97,2	63,4	96,1	100,0	100,0	115,5	110,7
	120'	95,5	96,1	39,4	97,9	100,0	100,0	117,3	111,6
	150'	-	-	-	-	-	-	-	-
	60 uMol/l	126,0	137,9	199,0	202,0	94,0	150,0	117,7	108,7
	30'	119,8	131,2	110,0	123,4	87,5	150,0	105,4	98,7
	60'	107,6	118,7	132,1	109,3	87,4	150,0	107,5	99,1
PAP	90'	113,3	119,3	112,7	122,4	106,3	150,0	102,7	99,6
	120'	109,7	115,7	109,3	119,4	87,4	133,0	102,1	100,4
	150'	105,5	117,8	109,8	123,3	94,0	100,0	102,1	100,0

Zeichenerklärung:
RVH = rechter Vorhof; LVH = linker Vorhof; PAP = Papillarmuskel

.....

1. Achuff, S., Campell, R., Pottage, A., Murvay, A., Julian, D.:
Mexiletine in the prevention of ventricular dysrhythmias in acute myocardial infarction.
Postgrad. Med. J. 53 Suppl. I, 163-164, 1977

2. Aldor, E., Heegger, H.:
Propafenon ein neues Antiarrhythmikum.
Dtsch. Med. Wochenzeitsch. 101, 1318-1322, 1976

3. Allen, J., Kofi Ekne, J., Shanks, R., Zaidi, S.:
The effect on experimental cardiac arrhythmias of a new experimental agent Kö 1173 and its comparison with phenytoin and procainamide.
Br. J. Pharmacol. 39, 183-134, 1970

4. Antoni, H., Töppler, J., Krause, H.:
Polarization effects of sinoidal 50 cycle alternating current on membrane potential of mammilian cardiac fibers.
Pfluegers Arch. 314, 274-291, 1970

5. Antoni, H.:
Ober den elektrophysiologischen Mechanismus der Refraktärperiode des Myokards und ihre Beeinflussung durch Antiarrhythmika.
In: Die therapeutische Anwendung ß-sympatholytischer Stoffe.
Hrsg. von H.J. Dengler,
Stuttgart, Schattauer, 1977

6. Bachour, G., Bender, F., Beck, O., Hochrein, H., Wolf, R.:
Untersuchung zur Hämodynamik des Antiarrhythmikums Propafenon bei koronarer Herzkrankheit.
Therapiewoche 24, 4979-4984, 1974

.....

7. Beck, O., Abdulla, S., Hochrein, H.:
Wirkung und Dosiswirkungsbeziehung von Propafenon nach peroraler Anwendung.
In: Fortschritte in der Pharmakotherapie.
Hrsg. von H. Hochrein, H. Hapke u. O. Beck,
Stuttgart, Fischer, 1977

8. Bergmann, M., Bolte, H.:
Elektrophysiologische Untersuchungen mit Propafenon an myokardialen Einzelfasern.
In: Fortschritt in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen.
Hrsg. von H. Hochrein, H. Hapke u. O. Beck,
Stuttgart, Fischer, 1977

9. Borchard, U.:
Untersuchung zum Wirkmechanismus und zur pharmakologischen Charakterisierung von Lokalanästhetika.
Habil.-Schrift Düsseldorf 1978

10. Borchard, U., Dördelmann, W., Schlieper, P.:
Vergleich der antiarrhythmischen Wirkung von Lidocain, Mexiletin und Propafenon.
Kardiol. 68, 4, Beitrag 36, 1979

11. Borchard, U., Fox, A.A.L., Greeff, K.:
The positive inotropic, antiarrhythmic and Na , K -ATPase inhibitory effects of the isoquinoline derivate B II A.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.
3/2, 187-192, 1980

.....

12. Campbell, N., Kelly, J., Shanks, R., Chaturredi, H., Strong, J., Pantridge, J.:
Mexiletine in the management of ventricular dysrhythmias.
Lancet 2, 404-407, 1973

13. Chia Maou Chen, Gettes, I., Katzung, B.:
Effects of lidocaine and quinidine on the steady state characteristics and recovery kinetics of dv/dt in guinea pig ventricular muscel.
Circ. Res. 37, 20-29, 1975

14. Danneberg, P., Shelley, J.:
The pharmacology of mexiletine.
Postgrad. Med. J. 53, Suppl.I, 25-29, 1977

15. Dienstl, F.:
Mexiletin bei supraventrikulären Arrhythmien.
In: Moderne Antiarrhythmika.
Hrsg. von G. Hitzenberger u. R. Fleuer,
München, Berlin, Urban u. Schwarzenberg, 1978

16. Dietze, G., Hepp, K., Mehnert, H.:
Studien zum negativ inotropen Wirkungsmechanismus von Antiarrhythmika. Effekt von Lidocain auf die Adenylatcyclase des Myokards.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 78, 1113-1116, 1972

17. Diewitz, M., Anton, D.:
Auswirkungen von Propafenon auf die myokardiale Reizschwelle des Menschen bei intravenöser und oraler Verabreichung.
In: Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen.
Hrsg. von H. Hochrein, H. Hapke u. O. Beck,
Stuttgart, Fischer, 1977

.....

18. Esser, H., Kikes, D.:
Kurz- und Langzeitbehandlung mit Mexitil.
In: Moderne Antiarrhythmika.
Hrsg. von G. Hitzenberger u. R. Fleuer,
München, Berlin, Urban u. Schwarzenberg, 1978

19. Fischer, G., Seipel, L.:
Klinische Erfahrungen mit der oralen Propafenon-
therapie.
In: Fortschritte der Pharmakotherapie von
Herzrhythmusstörungen.
Hrsg. von H. Hochrein, H. Hapke u. O. Beck,
Stuttgart, Fischer, 1977

20. Fleckenstein, A.:
Einfluß antifibrillatorischer Arzneimittel auf die
elektrischen Elementarvorgänge.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 35, 77-87, 1969

21. Fleckenstein, A.:
In: Calcium and the heart.
Hrsg. von P. Harris u. L. Opie,
London Academic Press 1971

22. Fleckenstein, A., Döring, H., Kammermeier, H.:
Einfluß von ß-blockierenden und verwandten
Substanzen auf Erregung, Kontraktion und Energie-
stoffwechsel der Myocardfaser.
Klin. Wochenschr. 46, 343-351, 1968

23. Govier, W.:
The mechanism of the atrial refractory period
change produced by quabain.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 148, 100-105, 1965

.....

24. Greeff, K.:
Pharmakologische und toxikologische Begleiterscheinungen der antifibrillatorischen Substanzen.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 35, 88-97, 1969

25. Haap, K., Antoni, H.:
Mexiletin-Tierexperimentelle Befunde über die antiarrhythmischen und elektrophysiologischen Effekte am Herzen.
Klin. Wochenschr. 56, 169-173, 1978

26. Hapke, H.J.:
Pharmakologische Wirkungen von Propafenon.
In: Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen.
Hrsg. von H. Hochrein, H. Hapke u. O. Beck,
Stuttgart, Fischer, 1977

27. Harrison, A., Aldermann, H.:
The pharmacology and clinical use of lidocaine.
Mod. Treatment 9, 139-152, 1972

28. Heistacher, P.:
Elektrophysiologische Untersuchungen über den Mechanismus eines Antifibrillans auf die Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials von Purkinjefasern.
Pfluegers Arch. 279, 305-329, 1964

29. Heistacher, P., Pillat, B.:
Die Wirkung von N-Propyl-Ajmalinbromid auf das AP von Purkinjefasern.
Arch. Kreisl. Forsch. 44, 300-312, 1964

.....

30. Heistacher, P., Beck, A.:
Effects of propafenone on the maximale rate of rise of cardiac actionpotentials.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. Suppl. 308, R 37, 1979

31. Heistacher, P., Thaler, E., Liebeswar, G.:
Kinetik der Blockierung der Na-Kanäle von Herzmuskelfasern durch Antifibrillantien.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 266-351, 1970

32. Hodgkin, A., Huxley, H., Katz, B.:
Ionic currents underly activity in the giant axon of the squid.
Arch. Sci. Physiol. 3, 129-150, 1949

33. Iven, H., Brash, H.:
Effects of the local anesthetics brufacaine and lidocaine on transmembrane actionpotentials, refraktory period and reactivation of the sodium system in guinea pig heart muscle.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 297, 153-161, 1977

34. Iwamura, N., Shimizu, T., Toyoshima, H., Toyama, J., Yamada, K.:
Electrophysiological actions of a new anti-arrhythmic agent on isolated preparations of the canine purkinje fiber and ventricular muscle.
Cardiology 61, 329-340, 1976

35. Jahrmärker, H., Theisen, K.,
Differentialtheapie von Herzrhythmusstörungen.
Internist 19, 241-251, 1978

.....

36. Jewett, D.:
Limitations of present drug therapy of cardiac arrhythmias.
Postgrad. Med. J. 53 Suppl. I, 12-21, 1977

37. Katz, A.:
Contractile proteins of the heart.
Physiol. Rev. 50, 63-158, 1970

38. Kohlhardt, M.:
Der Einfluß von Propafenon auf die transmembranären Na und Ca Ströme der Warmblütermyokardfasermembran.
In: Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen.
Hrsg. von H. Hochrein, H. Hapke u. O. Beck, Stuttgart, Fischer, 1977

39. Langer, G.:
Ion fluxes in cardiac excitation and contraction and their relation to myocardial contractility.
Physiol. Rev. 48, 708-757, 1968

40. Liebeswar, G., Thaler, E., Heistacher, P.:
Kinetik der Erholung der Na-Kanäle von der blockierenden Wirkung von Antifibrillatorien.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 266, 392-393, 1970

.....

41. Merx, W., Henning, B., Brunner, H., De Bakker, J., Härtel, H.:
Antiarrhythmische Wirkung von Mexiletin auf ventrikuläre ektope Rhythmusstörungen in Abhängigkeit von der Serumkonzentration.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 43, 427-428, 1977

42. Meyer-Estorf, G., Keller, U., Beck, O., Hochrein, H.:
Antiarrhythmische Wirksamkeit von Propafenon in Abhängigkeit von Serumkonzentration und Erregungsleitungshemmung.
Z. Kardiol. 67, 352-356, 1978

43. Neumann, G., Simon, H., Aulepp, H., Otten, H., Grube, E., Schaed, A.:
Untersuchungen über die Wirksamkeit von oral verabreichtem Mexiletin in der Behandlung unterschiedlicher Herzrhythmusstörungen.
Herz/Kreislauf, 10, 34-40, 1978

44. Prachor, H., Jobst, Ch., Kiss, E., Nobis, H., Pollak, H., Spiel, R., Swoboda, O.:
Propafenon-HCl.Ergebnisse einer Doppelblindstudie gegen ein Referenzpräparat.
In: Fortschritte der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen.
Hrsg. von H. Hochrein, H. Hapke u. O. Beck, Stuttgart, Fischer, 1977

45. Rosen, H., Hoffmann, B., Wit, A.:
Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias.
Am. Heart J. Vol. 89 No. 4, 526-536, 1975

.....

46. Rutsch, W.:
Beeinflussung der ventrikulären Extrasystolie durch Propafenon.
Herz/Kreislauf 10, 183-186, 1978

47. Salem, H.:
Persistent supraventricular tachycardia treated with mexiletine.
Lancet II, 94, 1977

48. Seipel, L., Fischer, G., Wiebringhaus, E.:
Erfahrungen mit dem neuen Antiarrhythmikum Propafenon.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 1229-1231, 1976

49. Seipel, L., Breithardt, G.:
Electrophysiological effects of mexiletine in man: Influence on stimulus induced ventricular arrhythmias.
Proc. of the symposium held in Copenhagen 25th - 27th May 78, 219-232,
Amsterdam-Oxford: Excerpta Medica 1978

50. Shinebourne, F., White, R., Haner, J.:
A qualitative distinction between ß-receptor blocking and local anesthetic actions of antiarrhythmic agents.
Circ. Res. Vol XXIV, 835-841, 1969

51. Singh, B., Vaughan Williams, E.:
Investigations of the mode of action of a new antiarrhythmic drug Kö 1173.
Br. J. Pharmacol. 44, 1-9, 1972

.....

52. Spacklen, F., Kimerling, J., Bestermann, E., Litchfeld, J.:
Use of lignocaine in treatment of cardiac arrhythmias.
Br. Med. J. 1, 89-91, 1968

53. Szekeres, L.:
Prüfung von antiarrhythmischen Substanzen.
In: Herz-Kreislaufwirksame Pharmaka.
Hrsg. von U. Fördter u. B. Beierlein,
Stuttgart, Schattauer, 1969

54. Szekeres, L., Papp, J.:
In: Experimental cardiac arrhythmias and anti-arrhythmic drugs.
Budapest, Academia Kiado, 1971

55. Szekeres, L., Papp, J.:
Methodische Grundlagen der experimentellen Erzeugung von Arrhythmien des Herzens und der Prüfung antiarrhythmischer Substanzen.
In: Herzrhythmusstörungen.
Hrsg. von H. Antoni u. S. Effert,
Stuttgart, Schattauer, 1973

56. Tritthart, H., Fleckenstein, B., Fleckenstein, A., Herbst, H., Krause, E.:
Untersuchungen über die chinidinartige Wirkungskomponente von ß-Blockern und verwandten Substanzen.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 264,
317-318, 1969

.....

57. Tritthart, H., Fleckenstein, B., Fleckenstein, A.:
Some fundamental actions of antiarrhythmic drugs on the excitability and the contractility of single myocardial fibers.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 269, 212-219, 1971

58. Vaughan Williams, E.:
Classification of antiarrhythmic drugs.
Symposium on cardiac arrhythmias Elsinore Denmark 1970, 449-469,
Ed. Sandoe E., Flensted E., Knud J.

59. Vaughan Williams, E.:
Mexiletine in isolated tissue model.
Postgrad. Med. J. 53 Suppl. I, 30-34, 1977

60 Wegria, C., Wiggers, C.:
Factors determing the production of ventricular fibrillation by alternating currents.
Am. J. Physiol. 131, 104-131, 1940

61. Weidmann, S.:
The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium carrying system.
J. Physiol. 127, 213-224, 1955

62. Weld, F., Bigger, J., Swistel, D., Bordin, K.:
Effects of mexiletine on elektrophysiological properties of sheep cardiac purkinje fibers.
Am. J. Cardiol. 39, 292-300, 1977

63. Winkle, R., Glantz, A., Harrison, D.:
Pharmacologic therapy of ventricular arrhythmias.
Am. J. Cardiol. 36, 629-650, 1975

.....

64. Yamaguchi, I., Singh, B., Mandel, W.:
Electrophysiological effect of mexiletine on isolated cardiac tissue in managements of ventricular tachycardia.
Proc. of a symposium held in Kopenhagen 25th - 27th May 1978, 197-209,
Amsterdam Oxford, Excerpta Medica 1978

65. Younossi, K., Rudiger, H., Haap, K., Antoni, H.:
Untersuchungen uber die Flimmerschwelle des isolierten Meerschweinchenherzens für Gleichstrom und sinusförmigen Wechselstrom.
Basic Res. Cardiol. 68, 551-568, 1973

Herrn Prof. Dr. med. K. Greeff danke ich für die Förderung der Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dr. med. U. Borchard danke ich für die Anleitung und die wertvollen Ratschläge bei der Durchführung der Untersuchungen.

Danken möchte ich auch Frau Goldstein für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Einarbeitung in den Versuchsaufbau.

Lebenslauf

Am 16. Dezember 1953 wurde ich, Winfried Dördelmann, als zweites Kind des Arztes Dr. Arnold Dördelmann und seiner Ehefrau Gertrud geb. Küpper in Recklinghausen geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Recklinghausen und wechselte 1964 zum Th. Heuss Gymnasium Recklinghausen. Von dort wechselte ich 1967 zur Realschule in Diestedde, die ich 1969 mit der mittleren Reife abschloß.

Von 1969 bis 1973 wurde ich bei den Chemischen Werken Hüls AG zum Chemielaboranten ausgebildet. Ab 1973 besuchte ich das Ruhr-Kolleg in Essen, an dem ich 1975 meine Reifeprüfung ablegte.

Zum SS 76 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf auf.
Frühjahr 1978 Physikum -
Frühjahr 1979 erster Teil des Staatsexamens -
Frühjahr 1981 zweiter Teil des Staatsexamens -
voraussichtlich Frühjahr 1982 dritter Teil des Staatsexamens

Düsseldorf 1981

M. u. O. Lewandowsky - Telefon: (0211) 401591
Am Kleianskreuz 41 · 4000 Düsseldorf 31